

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.8-009.836.12-02:616.858

ГИПЕРСОМНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Нодель М.Р.¹, Яхно Н.Н.¹, Украинцева Ю.В.²¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Научно-исследовательский отдел неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России, Москва; ²Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

Введение. У пациентов с болезнью Паркинсона (БП) нередко недооценивается клиническая значимость гиперсомнии, которая проявляется постоянной сонливостью в течение дня и/или короткими засыпаниями. Среди недостаточно изученных аспектов – связь гиперсомнии с инсомническими расстройствами, перманентной повышенной сонливости с приступами засыпания, влияние гиперсомнии на качество жизни пациентов.

Цель исследования. Анализ встречаемости гиперсомнии у больных с БП, ее связи с демографическими данными, двигательными, нервно-психическими нарушениями; оценка вклада гиперсомнии в ухудшение качества жизни пациентов.

Пациенты и методы. В исследование включены 106 больных с диагнозом БП без деменции. Средний возраст $63,78 \pm 0,6$ года; стадия $2,6 \pm 0,2$; длительность БП $6,3 \pm 3,2$ года. Оценивались двигательные нарушения по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (УШОБП); нарушения сна и бодрствования по шкале оценки сна при БП, шкале сонливости Эпворта; нервно-психические нарушения по опроснику депрессии Бека, тревоги Spielbergera, шкалы утомляемости при БП, шкалы оценки когнитивных функций при БП, шкалы оценки апатии Лилли. Качество жизни оценивалось по шкале качества жизни при БП-39. Статистическая обработка: оценка значимости межгрупповых различий с помощью t-критерия Стьюдента. Оценку взаимосвязей между показателями проводили с помощью корреляционных матриц Пирсона.

Результаты. Гиперсомния отмечена у 44% пациентов. Перманентная дневная сонливость (без приступов засыпания) выявлена у 16 (15%) пациентов. Засыпания без предшествующей сонливости или на фоне императивных 1–3-минутных ее эпизодов наблюдались у 15 (14%) больных. У 16 (15%) пациентов отмечалось сочетание перманентной повышенной сонливости с эпизодами засыпаний. Отмечена большая выраженность повышенной дневной сонливости у мужчин. Подтверждено нарастание гиперсомнии по мере увеличения длительности, а частоты приступов засыпания – стадии БП ($p < 0,05$). Пациенты с приступами засыпания отличались большей тяжестью нарушений повседневной активности и двигательных нарушений по УШОБП (нарушениями речи, падениями, застываниями); нарушениями ночного сна. Выявлена позитивная корреляция гиперсомнии с депрессией, нарушениями внимания; отрицательная корреляционная связь с реактивной тревогой. У пациентов с повышенной сонливостью отмечалась большая длительность дофаминергической терапии. Показано негативное влияние гиперсомнии на когнитивные и коммуникативные аспекты качества жизни.

Заключение. Получены свидетельства клинко-патофизиологической гетерогенности гиперсомнии. Гиперсомния ухудшает качество жизни пациентов, преимущественно когнитивные и коммуникативные аспекты.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; гиперсомния; приступы засыпания; качество жизни.

Для цитирования: Неврологический журнал. 2014; 19(6): 9–16.

HYPERSONMIA IN PARKINSON'S DISEASE

Nodel M.R.¹, Yakhno N.N.¹, Ukraintseva U.V.²¹Neurological 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 clinical relevance of hypersomnia in patients with Parkinson's disease (PD) is underestimated. It manifests with constant excessive daytime somnolence and short-term sleep attacks. The relation of hypersomnia with insomnia and the impact of hypersomnia on the quality of life of are not studied. **PURPOSE OF STUDY:** to assess the prevalence and demographic outcomes of hypersomnia, its relation with motor, neuropsychological disturbances and its impact on quality of life of patients.

PATIENTS AND METHODS: One hundred and six (106) patients with Parkinson's disease without dementia were examined. The mean age was $63,78 \pm 0,6$ years, stage of Parkinson's disease was $2,6 \pm 0,22, 46 \pm 0,7$ according Hoehn and Yahr scale, PD duration consisted $6,3 \pm 3,2$ years. We used the following tests and scales for assessment of motor and neuropsychiatric functions: UPDRS, 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, the Lille apathy rating scale, and quality of life questionnaire in PD (QoLPD-39). Statistical analysis was performed using Student's t-test and Pearson's correlation matrix.

RESULTS: Hypersomnia was detected in 44% of patients. Permanent excessive daytime somnolence without sleep attacks was revealed in 16 (15%) patients. Sleep attacks without preceding excessive somnolence or with imperative from 1 to 3 minutes episodes of somnolence was seen in 15 (14%) patients. In 16 (15%) patients we revealed combination of permanent excessive somnolence with sleep attacks. Men more frequently had excessive daytime somnolence. We revealed correlation between frequency and duration of sleep attacks and severity of PD ($p < 0,05$). Patients with sleep attacks had more difficulties in everyday activity, had more severe symptoms of movement disorders (speech disorders, fallings, and gait freezing) and sleep

disturbances. Positive correlation was revealed between hypersomnia and depression, between hypersomnia and attention failure and negative correlation between hypersomnia and reactive anxiety. Patients with excessive somnolence have been treated with dopaminergic drugs for longer time period than the patients without somnolence. Hypersomnia was shown to impact negatively on cognitive and communicative aspects of quality of life.

CONCLUSIONS: the facts of clinical and pathophysiological heterogeneity of hypersomnia are received. Hypersomnia decreases the quality of life of patients with PD, especially its cognitive and communicative aspects.

К е y w o r d s: Parkinson's disease; hypersomnia; excessive daytime somnolence; sleep attacks; quality of life.

Citation: Nevrologicheskiy zhurnal. 2014;19(6): 9–16.

Гиперсомния – один из клинически значимых симптомов болезни Паркинсона (БП). Она проявляется постоянной повышенной сонливостью в течение дня и/или короткими засыпаниями без предшествующей сонливости. Постоянная (перманентная) сонливость характеризуется ощущением сонливости в течение дня. Она встречается у 15–75% (в среднем у 50%) больных [1, 2]. Эпизоды непреднамеренных засыпаний, возникающих на фоне отсутствия или кратковременной предшествующей сонливости, наблюдаются у 4–42% больных [3–5]. Встречаемость гиперсомнии у пациентов с БП превышает ее частоту в аналогичной возрастной популяции [6, 7].

Диагностика приступов засыпания при БП в клинической практике может быть затруднена из-за нарушения их субъективного осознания пациентами. Так, у 38% обследованных с БП пациентов с повышенной сонливостью по данным полисомнографического исследования (ПСГ) отмечалось по крайней мере одно субъективно нераспознанное больными дневное засыпание [8].

Для оценки гиперсомнии в клинических исследованиях применяется шкала сонливости Эпуорта (ШСЭ) (Epworth Sleepiness Scale), состоящая из 9 вопросов с оценкой сонливости при различных видах повседневной активности [9].

В качестве возможных причин развития гиперсомнии предполагаются нарушения ночного сна (синдром апноэ во сне, периодические движения ног во сне), прием препаратов с седативным эффектом, дофаминергическая терапия [1, 10]. Повышенная сонливость может наблюдаться на фоне приема всех дофаминергических препаратов. По мнению ряда исследователей, наибольший риск развития гиперсомнии связан с приемом агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) [11, 12]. Прием АДР рассматри-

вается в качестве одной из основных причин приступов засыпания и повышает вероятность их появления в 2–3 раза [13].

Частота гиперсомнии у пациентов с БП возрастает по мере увеличения длительности и тяжести заболевания [6, 14, 15]. Наряду с этим повышенная сонливость может быть одним из первых симптомов БП, предшествующих двигательным расстройствам [16]. Пациенты с гиперсомнией отличаются большей степенью нарушений повседневной активности [6, 17]. Отмечена ассоциация гиперсомнии с более быстрым присоединением падений [18], вероятностью появления галлюцинаций, прогрессированием когнитивных расстройств [6, 17].

Несмотря на связь гиперсомнии с нарушениями повседневной активности пациентов с БП, потенциальную опасность в ситуациях, требующих повышенного внимания (вождение автомобиля и др.), значимость гиперсомнии в клинической практике недооценивается.

Целью исследования являлись уточнение встречаемости гиперсомнии у пациентов с БП, анализ взаимоотношений с основными демографическими данными, двигательными, нервно-психическими нарушениями, ее влияния на качество жизни больных.

Пациенты и методы

В исследование были включены 106 больных (54 мужчин и 52 женщины) с диагнозом БП без деменции. Средний возраст составил $63,78 \pm 0,6$ года, средние показатели тяжести заболевания: стадия – $2,6 \pm 0,2$, длительность БП – $6,3 \pm 3,2$ года. Для оценки двигательных нарушений применялись шкала оценки стадии БП Hoehn-Yahr, Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (УШОБП) (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [19]. Нарушения сна и бодрствования оценивались с помощью шкалы оценки сна при БП (ШСБП) (Parkinson Disease Sleep Scale) [20], шкалы сонливости Эпуорта (ШСЭ) (Excessive Sleep Scale) [9]. Оценка нервно-психических расстройств проводилась с помощью опросника депрессии Бека (ОДБ) (Beck Depression Inventory) [21], опросника тревоги Спилбергера (ОТС) (State-Trait Anxiety Inventory) [22], шкалы оценки когнитивных функций при БП (ШОБП-Ког) (Scales for Outcomes of Parkinson's disease-Cognition) [23]; оценки управляющих когнитивных функций (тест Струпа) (Stroop test) [24]. Качество жизни пациентов оценивали с помощью опросника качества жизни при БП (БПКЖ-39) (Parkinson's Disease Quality Life) [25]. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0. Оценку значимости

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 Nikolavich) – д-р мед. наук., акад. РАН, рук. Научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ, проф. каф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: yakhno@nmpa.ru; 119021, Москва, ул. Россолимо, 11; Украинцева Юлия Валерьевна (Ukrainitseva Ulia Valerjevna) – канд. биол. наук, ст. научн. сотр. лаборатории нейробиологии сна и бодрствования Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; e-mail: ukrainitseva@ya.ru; 117485, Москва ул. Бутлерова, д. 5А

межгрупповых различий осуществляли с помощью *t*-критерия Стьюдента, оценку взаимосвязей между показателями проводили с помощью корреляционных матриц Пирсона.

Результаты

Перманентная дневная сонливость (без приступов засыпания) выявлена у 16 (15%) пациентов. Она проявлялась ощущением сонливости в течение дня, усиливающимся в ситуациях, не требующих повышенной психической и двигательной активности (после приема пищи, во время отдыха, поездках в транспорте), и оценивалась по наличию 10 баллов и более по шкале ШСЭ. У пациентов с сонливостью средний балл по ШСЭ составил $13,37 \pm 0,34$ против $4,74 \pm 0,21$ у больных без сонливости ($p < 0,05$). Засыпания без предшествующей сонливости или на фоне императивных 1–3-минутных ее эпизодов наблюдались во время повседневной активности (чтения, просмотра телепрограмм, беседы, приема пищи) у 15 (14%) больных. У 16 (15%) пациентов отмечалось сочетание перманентной повышенной сонливости с эпизодами засыпаний. Таким образом, та или иная форма гиперсомнии или ее сочетание отмечены у 44% пациентов.

Отмечена большая выраженность перманентной сонливости у мужчин – средний балл по ШСЭ в подгруппе мужчин $8,01 \pm 0,1$ против $6,39 \pm 0,3$ у женщин ($p < 0,05$). Статистически значимых отличий пациентов с гиперсомнией от остальных больных по возрасту, форме (акинетико-ригидной или смешанной) заболевания не обнаружено.

Больные с эпизодами засыпаний отличались большей длительностью БП – $6,46 \pm 0,2$ года в сравнении с $4,1 \pm 0,3$ года у пациентов без гиперсомнии ($p < 0,05$). Связь перманентной сонливости с длительностью БП подтверждена наличием хотя и слабой, но статистически достоверной корреляционной связи ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

Больные с перманентной сонливостью не отличались от больных без гиперсомнии по показателю суммарной оценки двигательных симптомов БП. Пациенты с эпизодами засыпания отличались большей стадией БП – $2,7 \pm 0,2$ в сравнении с $2,23 \pm 0,1$ у больных без гиперсомнии ($p < 0,05$), тяжестью двигательных нарушений по «Двигательные функции» УШОБП – $38,71 \pm 0,4$ в сравнении с $31,98 \pm 0,3$ у больных без гиперсомнии ($p < 0,05$).

Пациенты с перманентной сонливостью не отличались от больных без гиперсомнии большей тяжестью нарушений ночного сна. В отличие от пациентов с перманентной сонливостью пациенты с эпизодами засыпания отличались от больных без гиперсомнии большей выраженностью нарушений сна по суммарной оценке ШСБП – $4,83 \pm 0,21$ в сравнении с $7,06 \pm 0,12$ у пациентов без гиперсомнии ($p < 0,05$) (меньшему значению соответствует большая тяжесть нарушений). Выявлена корреляционная связь эпизодов засыпания с большей частотой ранних пробуждений на 3-й стадии БП ($r = 0,42$, $p < 0,05$), частотой нарушений засыпаний на 4-й стадии заболевания ($r = 0,84$; $p < 0,05$).

Отмечена корреляционная связь между перманентной сонливостью и эпизодами засыпания ($r = 0,39$; $p < 0,05$). У пациентов с эпизодами засыпаний средняя оценка по ШСЭ составила 8,9 против 6 у остальных пациентов (достоверность различий $p < 0,001$). Однако единичные случаи неожиданных засыпаний отмечались у пациентов со значениями ШСЭ 3–7 баллов.

Выявлена слабая, но статистически значимая позитивная корреляционная связь между перманентной сонливостью по ШСЭ и депрессией ($r = 0,27$; $p < 0,05$). Пациенты с сочетанием перманентной сонливости и эпизодов засыпаний отличались от больных с «изолированными» засыпаниями меньшей тяжестью личностной тревоги ($45,54 \pm 0,14$ в сравнении с $56,3 \pm 0,23$ у пациентов с засыпаниями, но без перманентной сонливости; $p < 0,05$). Выявлена отрицательная корреляционная связь между ситуационной тревогой и эпизодами засыпания – $r = -0,60$ ($p < 0,05$).

Больные с приступами засыпания отличались большей тяжестью управляющих когнитивных функций по соответствующей оценке ШОБП-Ког ($10,31 \pm 0,12$ в сравнении с $9,25 \pm 0,11$ у пациентов без гиперсомнии; $p < 0,05$). Связь гиперсомнии с нарушениями внимания подтверждена наличием сильной корреляционной связи между перманентной повышенной сонливостью и простой реакцией выбора (тест Струпа1; $r = 0,88$; $p = 0,01$), а эпизодов засыпания – с сложной реакцией выбора (тест Струпа3; $r = 0,73$; $p = 0,001$).

Пациенты с перманентной сонливостью и эпизодами засыпаний отличались большей степенью ухудшения качества жизни. У пациентов с эпизодами засыпаний отмечалась большая степень ухудшения суммарной оценки качества жизни ($99,3 \pm 0,23$ в сравнении с $82,92 \pm 0,21$ у больных без гиперсомнии; $p < 0,05$), а у больных с перманентной сонливостью – оценки раздела «Коммуникативные возможности» шкалы качества жизни ($7,09 \pm 0,24$ в сравнении с $5,33 \pm 0,14$ у пациентов без гиперсомнии). Выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь между перманентной дневной сонливостью и суммарной оценкой БПКЖ-39 ($r = 0,21$), ее отдельными разделами: «Когнитивные функции» ($r = 0,37$) и «Коммуникативные возможности» ($r = 0,30$) на всех стадиях и на 3-й стадии ($r = 0,52$).

Отмечена корреляционная связь ($p < 0,05$) повышенной перманентной сонливости с длительностью флюктуаций ($r = 0,26$), терапией леводопой ($r = 0,23$) и прамипексолом ($r = 0,32$).

Обсуждение

Патофизиология гиперсомнии при БП многофакторна. В качестве первичных факторов рассматривается нейродегенеративный процесс в структурах мозга, обеспечивающих регуляцию сна и бодрствования. Обсуждается роль нарушений функций восходящей активирующей системы, к которой относят норадренергические нейроны голубого пятна ствола мозга, ацетилхолинергические нейроны педунку-

ло-понтинного ядра, латеродорсальной покрывки моста, дофаминергические нейроны вентральной покрывки среднего мозга, стволково-диэнцефально-корковые проекции [26, 27].

Представления о патофизиологии гиперсомнии при БП были значительно расширены в 2007 г. с подтверждением гипотезы о нарушении системы гипоталамического нейrogормона орексина (гипокретина), поддерживающего бодрствование. Аналогичный дефект показан, в частности, и при нарколепсии. У больных с БП была подтверждена дегенерация нейронов заднего гипоталамуса, которые синтезируют орексин. Причем большей степени нейродегенерации орексинсинтезирующих нейронов соответствовала большая стадия БП [28, 29]. Наряду с этим результаты исследований оценки содержания орексина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) противоречивы. Наряду с обнаружением снижения уровня орексина в ЦСЖ в исследовании X. Druot и соавт. [30], в ряде других работ изменения его концентрации в ЦСЖ у пациентов с БП и сонливостью не выявлено (цит. по [1, 31]). Возможно, это связано с недифференцированной оценкой качественных характеристик гиперсомнии с приступообразными засыпаниями и постоянной сонливостью.

По нашим данным, постоянная дневная сонливость (с учетом всех, в том числе сочетанных с засыпаниями, случаев) встречается у 30% пациентов с БП, что близко к оценке частоты сонливости в недавнем исследовании M. Ataide и соавт. [32] – 28%. Встречаемость приступов засыпания (с учетом сочетанных с постоянной сонливостью случаев) у 29% пациентов с БП несколько превышает данные, полученные ранее M. Brodsky и соавт. [7]. По результатам M. Brodsky и соавт., частота повышенной сонливости при БП составила 40% против 19% в группе возрастного контроля, а приступов засыпания (при вождении автомобиля) – 20,8% против 6%.

Вопрос о взаимоотношении приступообразных засыпаний и повышенной дневной сонливости является предметом дискуссий. В нашем исследовании отмечена позитивная корреляционная связь между показателями тяжести этих форм гиперсомнии. Поддержкой неслучайного сочетания приступов засыпания и постоянной сонливости являются, в частности, результаты Канадского исследования, где суммарная оценка постоянной сонливости по шкале ШСЭ составляла 7 баллов [4]. В недавнем исследовании K. Suzuki и соавт. у 75% пациентов с постоянной сонливостью, оцененной в 10 баллов и более по ШСЭ, отмечались эпизоды засыпаний у водителей автомобиля [33]. В исследовании M. Brodsky и соавт. у пациентов с приступами засыпания средняя балльная оценка сонливости по ШСЭ составляла 11,6 против 8,4 у пациентов без неожиданных засыпаний [7]. По нашим данным, у пациентов с эпизодами засыпаний отмечалась более высокая средняя оценка по ШСЭ – 8,9 балла против 6 баллов у больных без засыпаний. Наряду с этим, учитывая полученные нами результаты о возможности возникновения засыпаний примерно у половины пациентов без постоянной сонли-

вости (по нашим данным, на фоне значений ШСЭ 3–7 баллов), предполагаем, что приступообразные засыпания могут являться качественно отличной от постоянной дневной сонливости формой гиперсомнии.

Оценка связи приступов засыпания с постоянной сонливостью имеет принципиальное значение для своевременного выявления потенциального риска развития неожиданных засыпаний и формирования адекватной программы коррекции гиперсомнии. Гиперсомния должна оцениваться в обязательном порядке у всех пациентов, занимающихся потенциально опасной деятельностью, требующей повышенного внимания. Особое внимание и рекомендации по лечению сонливости и коррекции образа жизни требуются при наличии балльной оценки сонливости в 7–8 баллов.

В нашей работе подтверждено нарастание гиперсомнии по мере увеличения длительности БП [3, 4, 17]. Так, в лонгитудинальном исследовании M.D. Gjerstad и соавт. частота гиперсомнии увеличилась с 15 до 44,9% через 8 лет течения заболевания [17]. Данная тенденция, возможно, объясняется связью гиперсомнии с прогрессирующим нейродегенеративным процессом, захватывающим различные нейромедиаторные системы, в том числе орексинсинтезирующие нейроны гипоталамуса, однако подтверждение этому в литературе, насколько нам известно, пока нет.

Данные предыдущих исследований о связи гиперсомнии и тяжести БП противоречивы. В ряде работ обнаружена корреляция между повышенной сонливостью и стадией БП [4, 11, 34], в то же время во многих других исследованиях такая корреляция не выявлена [8, 10, 27, 33]. По данным одного нейровизуализационного исследования, обнаружена обратная корреляция дневной сонливости, оцененной по ШСЭ, и показателя функции нигростриарных нейронов (поглощение радиоактивного аналога дофамина стриатумом) на ранних двигательных стадиях заболевания [35].

Мы не обнаружили статистически значимой корреляционной связи повышенной постоянной сонливости и эпизодов засыпания со стадией БП, двигательными симптомами заболевания. Корреляция гиперсомнии с длительностью БП при отсутствии зависимости гиперсомнии от нигро-стриарно-корковых дофаминергических двигательных расстройств (брадикинезии, ригидности) свидетельствует о ведущей роли недофаминергических нейротрансмиттерных систем в ее патофизиологии. Это, впрочем, не исключает участия в развитии гиперсомнии нарушений дофаминергических восходящих проекций от вентральной покрывки среднего мозга к гипоталамусу, таламусу и базальным ядрам переднего мозга.

Важным вопросом для понимания причин и поиска подходов к коррекции гиперсомнии БП является оценка связи гиперсомнии с инсомнией. В отличие от популяционных данных прямой связи выраженности гиперсомнии со степенью нарушений ночного

сна при БП не прослеживается [14]. Исследования нарушений сна и бодрствования у пациентов с БП выявляли наличие взаимосвязи между гиперсомнией и инсомнией [36], ее отсутствие [14] либо обратную зависимость проявлений этих расстройств в виде положительной ассоциации степени дневной сонливости с продолжительностью ночного сна [10, 11, 37].

Данные ПСГ-исследований у пациентов с БП свидетельствуют также о неоднородности гиперсомнического синдрома. У 29-40% больных с БП и дневной сонливостью отмечается нарколептически подобный ее фенотип с сокращением латентного времени засыпания (менее 5 мин) и начала сна с фазы сна с быстрыми движениями глаз (БДГ) [14, 38]. Приступы засыпаний ПСГ могут характеризоваться и короткими (длительностью 15–120 с) засыпаниями, представленными 1–2 стадиями фазы сна без БДГ [39].

В настоящей работе подтверждены разные взаимоотношения между различными формами гиперсомнии и нарушениями сна, отмеченные нами ранее [40]. В отличие от постоянной дневной сонливости между эпизодами засыпания и качеством ночного сна выявлена позитивная корреляционная связь. Большая тяжесть нарушений ночного сна являлась основным отличием пациентов с приступами засыпания от больных с постоянной сонливостью. Таким образом, можно сделать вывод о гетерогенности гиперсомнии и с позиций разной значимости диссомнических расстройств в патофизиологии ее проявлений.

У пациентов с гиперсомнией выявлены нарушения количественной и качественной оценки функции внимания. Ранее была прослежена ассоциация гиперсомнии и деменций у пациентов с БП [6, 17]. В частности, по данным И.В. Литвиненко, риск развития деменции у пациентов с БП возрастает в 6 раз при наличии гиперсомнии [41]. Однако исследования связи гиперсомнии с умеренными когнитивными расстройствами единичны. По нашим данным, отмечается корреляция между показателем постоянной сонливости по ШСЭ и оценкой скорости психических процессов – простой реакции выбора, что согласуется с недавними результатами S.L. Naismith и соавт. [34]. Можно предположить, что связь постоянной сонливости со снижением активности психических процессов отражает дисфункцию восходящих активирующих проекций. В то же время частота приступов засыпания коррелировала с показателями, характеризующими временные параметры способности поддерживать эффективную стратегию мышления, переключение внимания, т.е. оценками управляющих функций, осуществляемыми префронтальными дорсолатеральными отделами мозга. Таким образом, наши данные подтверждают тесную функциональную связь систем регуляции состояния бодрствования и управляющих когнитивных функций. Принимая во внимание выявленные нами у пациентов с приступами засыпания нарушения ночного сна, нарушения управляющих когнитив-

ных функций, можно сделать вывод, что в отличие от постоянной дневной сонливости при этой форме гиперсомнии наблюдаются более значимые и, вероятно, качественные отличия нарушений цикла сон-бодрствование. Наряду с этим, по нашим данным, некоторые варианты приступообразных засыпаний «вторичны» по отношению к нарушениям сна, а постоянная гиперсомния является отдельным «независимым» двигательным синдромом БП.

Нами показано, что проявления гиперсомнии зависят от сопутствующих эмоциональных расстройств – отмечены слабая, но статистически значимая позитивная корреляционная связь между гиперсомнией и депрессией и отрицательная корреляционная связь между ситуационной тревогой и эпизодами засыпания. Большая тяжесть личностной тревоги отличала больных с «изолированными» засыпаниями от пациентов с сочетанием постоянной сонливости и эпизодических засыпаний.

По данным единичных исследований эмоциональных расстройств у пациентов с гиперсомнией при БП, обнаружена как ассоциация гиперсомнии с депрессией, тревогой [39, 42], так и обратная корреляция повышенной сонливости и депрессии [32]. Коморбидность гиперсомнии и депрессии может быть обусловлена общими патофизиологическими механизмами – дисфункцией норадренергических активирующих таламокортикальных проекций, мезокортикальных дофаминергических систем. Не исключена также и субъективная переоценка сонливости на фоне имеющихся депрессивных расстройств. Отрицательная связь между гиперсомнией и тревогой может объясняться активирующим воздействием тревоги.

Для понимания патофизиологии гиперсомнии и подходов к ее коррекции существенна оценка ее связи с дофаминергической терапией. В ряде исследований связь гиперсомнии с дофаминергической терапией не обнаружена, что свидетельствует в пользу ведущей роли первичных патофизиологических факторов, обусловленных нейродегенеративным процессом [8, 10]. С другой стороны, существуют свидетельства потенциальной роли дофаминергических препаратов в патофизиологии гиперсомнии. Несмотря на то что в сравнении с препаратами леводопы с приемом АДР связывается больший риск проявления как повышенной сонливости, так и эпизодов засыпаний [3, 13], в исследованиях все больше подчеркивается роль суммарной дозы дофаминергических препаратов в развитии гиперсомнии [31, 39, 42].

Нами отмечена корреляционная связь между повышенной сонливостью и длительностью дофаминергической терапии, в то время как статистически значимой связи приступов засыпания с характеристиками терапии мы не обнаружили. Этот факт может быть интерпретирован как подтверждение концепции многофакторности повышенной сонливости, в основе которой лежат механизмы, обусловленные как заболеванием, так и дофаминергической терапией. Наряду с этим наши результаты являются ар-

гументом в пользу большей значимости первичных факторов заболевания, обусловленных патологическим процессом, в возникновении эпизодов засыпания при БП.

Гиперсомния в меньшей степени, чем инсомния, исследовалась в качестве фактора, воздействующего на повседневную активность и качество жизни пациентов с БП. Результаты немногочисленных исследований, где гиперсомния была включена в оценку влияния на качество жизни пациентов, содержат свидетельства как значимого влияния на оценку качества жизни [43], так и его отсутствия [44–46]. В нашей работе уточнено негативное влияние гиперсомнии на качество жизни пациентов. Отмечено преимущественное негативное влияние гиперсомнии на когнитивные и коммуникативные аспекты качества жизни. У пациентов с приступами засыпания отмечалась худшая интегративная самооценка повседневной активности и качества жизни.

Таким образом, получены свидетельства клинико-патофизиологической гетерогенности гиперсомнии у больных с БП. Учитывая значимое влияние гиперсомнии на аспекты качества жизни пациентов, вопросы ее неоднородности при БП требуют дальнейшего уточнения для разработки дифференцированного подхода к терапии.

Работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда (проект № 13-36-01041а1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Frauscher B., Poewe W. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. In: *Non-motor Symptoms of Parkinsons disease* / Eds K.R. Chaudhury, E. Tolosa, A. Shapira, W. Poewe. Oxford University Press; 2009: b205–13.
2. De Cock V.C., Vidailhet M., Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2008; 4: b254–66.
3. Paus S., Brecht H.M., Köster J. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2003; 18 (6): 659–67.
4. Hobson D.E., Lang A.E., Martin W.R. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson's disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Groupe. *J. A. M. A.* 2002; 287: 455–63.
5. Homann C.N., Wenzel K., Suppan K. Sleep attacks –facts and fiction: a critical review. *Adv. Neurol.* 2003; 91: 335–41.
6. 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.
7. 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.
8. Merino-Andrew M., Arnulf I., Konofal E. Unawareness of naps in Parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. *Neurology.* 2003; 60:1553–4.
9. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14: 540–5.
10. Rye D.B. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinsons disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2006; 6: 169–76.
11. Razmy A., Lang A.E., Shapiro C.M. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinsons disease treated with ergot мы nonergot dopamine agonists. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 97–102.
12. Korner Y., Meindorfner C., Moller J.C. Predictors of sudden onset of sleep in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2004; 19: 1298–305.
13. Ondo W.G., Dat Vuong K., Khan H., et al. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology.* 2001; 57: 1392–6.
14. Arnulf I., Konofal E., Merino-Andreu M., Houeto J.L., Mesnage V., Welter M.L., et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology.* 2002; 58(7): 1019–24.
15. Gjerstad M., Aarsland D., Larsen J.P. Development of daytime somnolence over time in Parkinsons disease. *Neurology.* 2002; 58: 1544–6.
16. Abbott R., Ross G., White L. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson's disease. *Neurology.* 2005; 65:1442–6.
17. Gjerstad M., Wentzel-Larsen T., Aarsland D., et al. Insomnia in Parkinsons Disease: frequency and progression over time. *J. Neurol. eurosurg. Psychiatry.* 2007; 78: 476–9.
18. Spindler M., Gooneratne N.S., Siderowf A., et al. Daytime sleepiness is associated with falls in Parkinsons disease. *Parkinson's Dis.* 2013; 3: 387–91.
19. Fahn S., Elton R.L., UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B., Goldstein M. eds. *Recent developments in parkinson's disease.* Florham Park, N.J.: Macmillan; 1987:153–63.
20. 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.
21. Beck A., Streer R., Brown G. et al. *Depression Inventory –II.* San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
22. Spielberger C. D., Gorsuch R. L., Lushene R. et al. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
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. 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.
26. Ковальзон В.М., Завалко И.М. Нейрохимия цикла бодрствование–сон и болезнь Паркинсона. *Нейрохимия.* 2013; 3: 193–206.
27. Rye D.B. Two faces of Eve: dopamine modulations of wakefulness and sleep. *Neurology.* 2004; 64 (Suppl. 3): 2–7.
28. Thannickal T.C., Lai Y.Y., Siegel J.M. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007; 130: 1586–95.
29. Fronczek R., Overeem S., Lee S.Y. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007; 130: 1577–85.
30. Druout X., Moutereau S., Nguyen J.P. Low levels of ventricular CSF orexine/hypocretine in advanced PD. *Neurology.* 2003; 61: 540–3.
31. Poryazova R., Benninger D., Waldvogel D. et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants. *Eur. Neurol.* 2010; 63(3):129–35.
32. Ataide M., Franco C., Lins O.G. Daytime sleepiness in parkinson's disease: Perception, influence of drugs, and mood disorder. In: *Sleep Disorder.* 2014: 939–47.

33. 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; 15: 271 (1–2): 47–52.
34. Naismith S.L., Hons B.A., Terpening Z., et al. Neuropsychological functioning in Parkinson's disease: differential relationships with self-reported sleep-wake Disturbances. *Mov. Disord.* 2011; 26(8): 1537–41.
35. Happe S., Baier P.C., Helmschmid K. et al. Association of daytime sleepiness with nigrostriatal dopaminergic degeneration in early Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2007; 254: 1037–43.
36. Stevens S., Comella C.L., Stepanski E.J. Daytime sleepiness and alertness in patients with Parkinson's disease. *Sleep.* 2004; 27: 967–72.
37. 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.
38. Baumann C., Ferini-Strambi L., Waldvogel D. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness—a narcolepsy-like disorder? *J. Neurol.* 2005; 252(2): 139–45.
39. Moller J.C., Unger M., Stiasny-Kolster K. Continuous sleep EEG monitoring in PD patients with and without sleep attacks. *Parkinson. Relat. Disord.* 2009; 15: 238–41.
40. Нодель М.Р., Яхно Н.Н., Украинцева Ю.В., Дорохов В.Б. Инсомния при болезни Паркинсона и ее влияние на качество жизни пациентов. *Неврологический журнал.* 2014; 4: 19–27.
41. Литвиненко И.В. Некогнитивные предикторы деменции при болезни Паркинсона. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей (по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений)* / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М: 2014: 86–9.
42. Baumann C., Ferini-Strambi L., Waldvogel D. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness—a narcolepsy-like disorder? *J. Neurol.* 2005; 252(2): 139–45.
43. 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: 2493–500.
44. 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 Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1641–9.
45. Martinez-Martin P., Rodrigues-Blazquez C., Kurtis M. et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26(3): 399–406.
46. McKinlay A., Grace R.C., Dalrymple-Alford J.C. et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease. *Parkinson Relat. Disord.* 2008; 14: 37–42.
47. Homann C.N., Wenzel K., Suppan K. Sleep attacks —facts and fiction: a critical review. *Adv. Neurol.* 2003; 91: 335–41.
48. 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.
49. 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.
50. Merino-Andrew M., Arnulf I., Konofal E. Unawareness of naps in Parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. *Neurology.* 2003; 60:1553–4.
51. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14: 540–5.
52. Rye D.B. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2006; 6: 169–76.
53. Razmy A., Lang A.E., Shapiro C.M. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson's disease treated with ergot and nonergot dopamine agonists. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 97–102.
54. Korner Y., Meindorfner C., Moller J.C. Predictors of sudden onset of sleep in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2004; 19: 1298–305.
55. Ondo WG, Dat Vuong K., Khan H., et al. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology.* 2001; 57: 1392–6.
56. Arnulf I., Konofal E., Merino-Andrew M., Houeto J.L., Mesnage V., Welter M.L. et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology.* 2002; 58(7): 1019–24.
57. Gjerstad M., Aarsland D, Larsen J.P. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002; 58: 1544–6.
58. Abbott R., Ross G., White L. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson's disease. *Neurology.* 2005; 65:1442–6.
59. Gjerstad M., Wentzel-Larsen T., Aarsland D, et al. Insomnia in Parkinson's Disease : frequency and progression over time. *J. Neurol. eurosurg. Psychiatry.* 2007; 78: 476–9.
60. Spindler M., Gooneratne N.S., Siderowf A. et al. Daytime sleepiness is associated with falls in Parkinson's disease. *Parkinson's Dis.* 2013; 3: 387–91.
61. Fahn S., Elton R.L., UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B., Goldstein M., eds. *Recent developments in parkinson's disease.* Florham Park, N.J.: Macmillan; 1987:153–63.
62. 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.
63. Beck A., Streer R., Brown G. et al. *Depression Inventory –II.* San Antonio, TX: Psychological Corporation ; 1996.
64. Spielberger C. D., Gorsuch R. L., Lushene R. et al. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
65. Marinus J., Visser M., Verwey N.A. et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology.* 2003; 61: 1222–8.
66. 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.
67. Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R. PDQ-39: A review of the

REFERENCES

1. Frauscher B., Poewe W. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. In: *Non-motor Symptoms of Parkinson's disease* / Eds K.R. Chaudhury, E. Tolosa, A. Shapira, W. Poewe. Oxford University Press; 2009: b205–13.
2. De Cock V.C., Vidailhet M., Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2008; 4: b254–66.
3. Paus S., Brecht H.M., Köster J. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2003; 18 (6): 659–67.
4. Hobson D.E., Lang A.E., Martin W.R. Excessive daytime sleepi-

- 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.
26. Koval'zon V.M., Zavalko I.M. Neurochemistry in sleep-wake cycle in Parkinson's disease. *Nevrokhimiya.* 2013; 3: 193-206. (in Russian)
 27. Rye D.B. Two faces of Eve : dopamine modulations of wakefulness and sleep. *Neurology.* 2004; 64 (Suppl.3): 2-7.
 28. Thannickal T.C., Lai Y.Y., Siegel J.M. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007; 130:1586-95.
 29. Fronczek R., Overeem S., Lee S.Y. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007; 130: 1577-85.
 30. Druout X., Moutereau S., Nguyen J.P. Low levels of ventricular CSF orexine/hypocretin in advanced PD. *Neurology.* 2003; 61: 540-3.
 31. Poryazova R., Benninger D., Waldvogel D. et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants. *Eur. Neurol.* 2010;63(3):129-35.
 32. Ataide M., Franco C., Lins O.G. Daytime sleepiness in parkinson's disease: Perception, influence of drugs, and mood disorder. In: *Sleep Disorder.* 2014: 939-47.
 33. Suzuki K., Miyamoto T., Miyamoto M., Okuma Y., Hattori N., Kamai S. et al. Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2008; 15: 271 (1-2): 47-52.
 34. Naismith S.L., Hons B.A., Terpening Z., et al. Neuropsychological functioning in Parkinson's disease: differential relationships with self-reported sleep-wake Disturbances. *Mov. Disord.* 2011; 26(8): 1537-41.
 35. Happe S., Baier P.C., Helmschmied K. et al. Association of daytime sleepiness with nigrostriatal dopaminergic degeneration in early Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2007; 254: 1037-43.
 36. Stevens S., Comella C.L., Stepanski E.J. Daytime sleepiness and alertness in patients with Parkinson's disease. *Sleep.* 2004; 27: 967-72.
 37. Shpirer I., Miniowitz A., Klein C. Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Parkinson's disease: A Polysomnography Study. *Mov. Disord.* 2006; 21(9): 1432-8.
 38. Baumann C., Ferini-Strambi L., Waldvogel D. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness—a narcolepsy-like disorder? *J. Neurol.* 2005; 252(2): 139-45.
 39. Moller J.C., Unger M., Stiasny-Kolster K. Continuous sleep EEG monitoring in PD patients with and without sleep attacks. *Parkinson. Relat. Disord.* 2009; 15: 238-41.
 40. Nodel M.R., Yakhno N.N., Ukraintseva Yu.V., Dorokhov V.B. Insomnia in Parkinson's disease and their impact on patients quality of life. *Nevrologicheskij zhurnal.* 2014; 4: 19-27. (in Russian)
 41. Litvinenko I.V. Noncognitive predictors of dementia in Parkinson's disease. In: *Parkinsons disease and Movement Disorders.* Eds. S.N. Illarionov, O.S. Levin. Moscow; 2014: 86-9. (In Russian)
 42. Baumann C., Ferini-Strambi L., Waldvogel D. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness—a narcolepsy-like disorder? *J. Neurol.* 2005; 252(2): 139-45.
 43. 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: 2493-500.
 44. 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 Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1641-9.
 45. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M. et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26(3): 399-406.
 46. McKinlay A., Grace R.C., Dalrymple-Alford J.C. et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease. *Parkinson Relat. Disord.* 2008; 14: 37-42.