

[https://doi.org/10.17116/jnevro201711791?>](https://doi.org/10.17116/jnevro201711791?)

Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз и никтурия при болезни Паркинсона

М.Р. НОДЕЛЬ^{1*}, Ю.В. УКРАИНЦЕВА², Н.Н. ЯХНО¹

¹Научно-исследовательский отдел неврологии Научно-исследовательского центра Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; ²Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Цель исследования. Одним из распространенных не двигательных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) является парасомния — синдром нарушения поведения во время фазы сна с быстрыми движениями глаз (СНП-СБДГ). Среди недостаточно изученных аспектов — вопросы связей СНП-СБДГ с другими симптомами БП, нарушающими ночной сон, в частности никтурией. Цель исследования — уточнение особенностей симптомов, связанных с нарушениями сна у пациентов с БП и СНП-СБДГ и оценка динамики этих нарушений по мере прогрессирования болезни с учетом времени возникновения СНП-СБДГ. **Материал и методы.** Обследовали 140 больных (72 мужчины и 68 женщин) с БП без деменции (средний возраст — 61,98±0,78 года; стадия БП — 2,35±0,05, длительность — 5,82±0,65 года). Двигательные нарушения оценивали по Унифицированной шкале оценки БП (УШОБП), нарушения сна, ночные нарушения мочеиспускания — по шкале оценки сна при БП. Диагностику возможного СНП-СБДГ проводили на основании сообщений больных или их родственников о сопровождении сновидений соответствующей двигательной активностью и вокализацией. Качество жизни оценивали с применением опросника оценки качества жизни при БП БП-39. Больных обследовали повторно через 2,5 года от первого осмотра. **Результаты.** Возможный СНП-СБДГ был диагностирован у 46,43% больных; из них у 30,77% он отмечался до развития двигательных симптомов, у 16,92% — одновременно с ними, у 52,31% — через 2 года и более после возникновения двигательных нарушений. Пациенты с СНП-СБДГ отличались от больных без этой парасомнии большей выраженностью никтурии. Через 2,5 года наблюдения у пациентов с СНП-СБДГ отмечена большая тяжесть заболевания по оценкам повседневной активности УШОБП, показателям качества жизни, выраженности никтурии и ночных эпизодов недержания мочи. Наиболее выраженное учащение эпизодов недержания мочи отмечалось у больных с ранним началом СНП-СБДГ до проявления двигательных симптомов БП. **Заключение.** Возникновение СНП-СБДГ у пациентов с БП сопряжено с ускоренным прогрессированием никтурии, большей степенью ухудшения повседневной активности и снижения оценки качества жизни. Связь между СНП-СБДГ и прогрессированием ночных нарушений мочеиспускания свидетельствует в пользу общих патофизиологических механизмов их развития в виде структурных изменений в ядрах ствола. Диагностика СНП-СБДГ является одним из маркеров распространения нейродегенеративного процесса на ствол мозга, что является основой для неблагоприятного дальнейшего течения заболевания.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, никтурия, качество жизни.

Syndrome of rapid eye movement sleep behavior disorder and nocturia in Parkinson's disease

M.R. NODEL, YU. V. UKRAINTSEVA, N.N. YAKHNO

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russia

Objective. Parasomnia, a syndrome of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD), is a common non-motor impairment in patients with Parkinson's disease (PD). The relationship between RBD with other symptoms of PD affecting night sleep, in particular, nocturia, is understudied. An aim of the study was to determine the symptoms related to night sleep disturbances in PD patients with RBD and assess the dynamics of these disturbances with the disease progression taking into account RBD onset. **Material and methods.** One hundred and forty patients (72 male and 68 female) with PD without dementia (mean age 61.98±0.79 years, PD stage — 2.35±0.05, duration 5.82±90.65 years) were examined. Motor disorders were assessed with the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS), sleep disturbances and frequent night urinations were evaluated with the Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS). The diagnosis of probable RBD was based on reports of patients or their relatives on the dream-related motor activity and vocalization. Quality-of-life was evaluated with the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). Patients were followed up after 2.5 years. **Results.** Probable RBD was diagnosed in 46.43% of patients, including 30.77%, who developed the syndrome before the manifestation of motor symptoms, 16.92% patients with simultaneous development of RBD and motor symptoms and 52.31% with RBD development >2 years after motor disorders. Patients with RBD differed from those without parasomnia by the higher severity of nocturia. After 2.5 years of follow-up, the severity of disease was greater in patients with RBD assessed by UPDRS, quality-of-life indices, severity of nocturia and episodes of nocturia. The highest frequency of episodes of nocturia was noted in patients with early onset of RBD before the manifestation of motor symptoms. **Conclusion.** RBD in patients with PD is associated with the rapid progress of nocturia, higher degree of worsening of daily activities and deterioration of quality

of life. The relationship between RBD and progression of nighttime urination suggests common pathophysiological mechanisms of their development, which include the structural changes in the brain stem nuclei. The diagnosis of RBD is one of the markers of spreading of neurodegenerative pathology into the brain stem that resulted in the unfavorable disease course.

Keywords: Parkinson disease, RBD, nocturia, quality of life.

Благодаря исследованиям последнего десятилетия представления о болезни Паркинсона (БП) подверглись коренным изменениям. Показана важная роль выявления не двигательных симптомов заболевания для диагностики БП [1–2], их влияния на самооценку качества жизни больных [3–4]. Актуальным направлением изучения БП является исследование возможности прогнозирования течения заболевания.

Одним из недостаточно изученных не двигательных симптомов БП является парасомния — синдром нарушения поведения (СНП) в фазе сна с быстрыми движениями глаз (СБДГ). СНП-СБДГ наблюдается в среднем у 40–60% пациентов с БП [5] и характеризуется двигательной и речевой активностью, связанной с содержанием сновидений, вследствие отсутствия физиологического торможения мышечного тонуса в СБДГ. СНП-СБДГ обычно проявляется ищущими, хватательными движениями, криками, ударами кулаками или ногами, падениями с кровати. У 18% пациентов с БП СНП-СБДГ проявляются сложными действиями, имитирующими движения во время приема пищи, курения, танцев, сексуального поведения; включающими длительную речь, пение и др. Сновидения часто включают некоторые формы агрессии в большинстве случаев имеют негативное эмоциональное содержание [6].

Точная диагностика СНП-СБДГ проводится с помощью видео-полисомнографического исследования путем выявления повышения тонической и/или фазической электромиографической активности, ассоциированной с нарушением поведения. Описана субклиническая форма СНП-СБДГ у пациентов без мышечной атонии при отсутствии нарушений поведения во сне.

Для клинической диагностики при отсутствии результатов видео-полисомнографического исследования применяют критерии «возможного» СНП-СБДГ, основанные на наличии у пациентов активных действий, сопровождающих сновидения [5]. Используют несколько опросников для скрининговой диагностики СНП-СБДГ. Показана высокая чувствительность и специфичность опросника, состоящего всего из одного вопроса: «Говорили ли Вам или подозревали Вы сами, что Ваши сновидения сопровождаются активными движениями (удары ногами или руками, вскидывание рук вверх, движения ног, напоминающие бег и др.?)» [7].

СНП-СБДГ считается наиболее чувствительным и специфичным ранним предиктором БП; может предшествовать двигательным проявлениям БП за несколько, иногда за десятки лет [5, 8]. Согласно результатам длительных наблюдений пациентов с идиопатическим СНП-СБДГ [5, 8–9], у 40–80% больных в течение 10–12 лет отмечено развитие БП или другой синуклеинопатии (деменция с тельцами Леви или мультисистемная атрофия). Эта связь и очередность манифестации СНП-СБДГ и БП может быть объяснена более ранним вовлечением в нейродегенеративный процесс некоторых ядер ствола мозга (locus subcoeruleus, педункулопонтинное ядро, гиганто-

клеточное ретикулярное ядро) и их связей с лимбической системой (в частности, миндалина), лобной корой, базальными ганглиями [5]. Двигательные симптомы БП развиваются позже при поражении nigrostriatalной системы.

По данным экспериментальных исследований [5], за атонию во время СБДГ, представленность которой значительно снижена при СНП-СБДГ, отвечают структуры, не являющиеся дофаминергическими. Так, нейроны locus subcoeruleus варолиево моста активируются ацетилхолином и посылают глутаматергические волокна к гиганто-клеточному ретикулярному ядру в продолговатом мозге, а ГАМК- и глицинергические нейроны этого ядра в свою очередь оказывают тормозное воздействие на стволовые и спинальные мотонейроны.

Обсуждается роль дисфункции дофаминергической системы nigrostriatalного комплекса в патогенезе СНП-СБДГ. Ее рассматривают [10, 11] как патогенетическое звено в развитии этого синдрома и проявление параллельно протекающего нейродегенеративного процесса в ядрах ствола мозга.

Дискуссионность связи развития СНП-СБДГ с дофаминергическим дефектом в nigrostriatalной системе подтверждается противоречивыми данными о влиянии дофаминергической терапии.

Остаются малоосвещенными вопросы связи с другими симптомами БП, сопряженными с нарушениями сна, в частности никтурией и ночным недержанием мочи. Никтурия выявляется у 62–71% пациентов с БП, лишь с незначительным преобладанием у мужчин, что значительно превышает частоту этих расстройств в общей возрастной популяции [12]. Она является одним из ведущих не двигательных симптомов БП, ухудшающих ночной сон [13, 14] и качество жизни [3].

Цель проведенного исследования — уточнение особенностей ночных расстройств, нарушающих сон, в частности нарушений мочеиспускания, у пациентов с БП и СНП-СБДГ; оценка динамики этих нарушений по мере прогрессирования болезни с учетом времени возникновения парасомний.

Материал и методы

Были обследованы 140 больных, 72 мужчины и 68 женщин (средний возраст — $61,98 \pm 0,78$ года) с диагнозом БП без деменции, стадия БП — $2,35 \pm 0,05$. Среди них 53 пациента, 27 мужчин и 26 женщин (средний возраст — $61,37 \pm 1,39$ года, длительность болезни — $5,82 \pm 0,65$, стадия $2,39 \pm 0,08$) были обследованы 2 раза с интервалом в 2,5 года.

Для оценки тяжести двигательных симптомов БП применяли шкалу оценки стадии БП (по Хенну—Яру), Унифицированную шкалу оценки БП (УШОБП), 3-я версия: разделы 2–3: «Бытовые виды деятельности», «Двигательные функции» [15]; оценивали форму БП (акинети-

Таблица 1. Сравнение результатов первого обследования пациентов с наличием и отсутствием СНП-С БДГ

Показатель	Пациенты с СНП-С БДГ	Пациенты без СНП-С БДГ	<i>p</i>
Никтурия	3,18	5,79	0,008
Качество жизни (суммарная оценка)	97,00	77,35	0,007
Качество жизни («телесный дискомфорт»)	8,61	6,40	0,011

Примечание. Оценка никтурии по ШСБП (пп. 8); оценка качества жизни по БПКЖ-39; $p < 0,05$.

Таблица 2. Сравнение результатов второго обследования пациентов с наличием и отсутствием СНП-С БДГ

Показатель	Пациенты с СНП-С БДГ	Пациенты без СНП-С БДГ	<i>p</i>
Повседневная активность (УШОБП)	15,14	11,32	0,028
Никтурия	3,31	6,20	0,006
Недержание мочи	6,36	8,88	0,006
Неприятные сновидения	6,00	7,88	0,022
Качество жизни (суммарная оценка)	98,25	83,95	0,037
Качество жизни			
мобильность	39,80	31,30	0,017
социальные функции	5,55	3,83	0,008
когнитивные функции	9,25	7,76	0,047

Примечание. Оценка никтурии по ШСБП пп. 8, недержания мочи по ШСБП пп. 9, неприятных сновидений ШСБП пп. 6) (пп. 15), качества жизни по БПКЖ-39; $p < 0,05$.

ко-ригидная, смешанная). Нарушения сна и бодрствования определяли с помощью шкалы оценки сна при БП (ШСБП) (Parkinson Disease Sleep Scale) — визуально-аналоговой шкалы самооценки сна, состоящей из 15 вопросов, касающихся качества сна, нарушений засыпаний, пробуждений; сенсорных нарушений, приводящих к пробуждениям, ночной акатизии, неприятных сновидений, ночных галлюцинаций, пробуждений в связи с никтурией, эпизодов недержания мочи, ночных и утренних дистоний/кramпи, утренней сонливости/утомляемости, неожиданных засыпаний в течение дня. Меньшему значению шкалы соответствует большая тяжесть нарушений [16]. Никтурию диагностировали при оценке подпункта 8 ШСБП, а недержание мочи — при оценке подпункта 9 ШСБП 5 баллов и ниже. Качество жизни пациентов оценивали с помощью опросника субъективной оценки качества жизни при БП (БПКЖ-39) — Parkinsons Disease Quality Life — 39) [17].

Для минимизации вероятности гипердиагностики синдрома вследствие наличия периодических движений ногами во сне или вокализации, отмечаемых и у здоровых, мы диагностировали возможный СНП-СБДГ при сочетании двигательной активности и вокализации. Диагностику возможного СНП-СБДГ проводили на основании положительных ответов больных или их родственников на вопрос: «Сопровождаются ли Ваши сновидения активными движениями (шевеление руками и ногами, раскачивание в постели и т.д.) и произнесением слов, криком?».

Статистический анализ проводили в пакете программ Statistica 8. с помощью ANOVA для повторных измерений и *t*-критерия Стьюдента.

Результаты

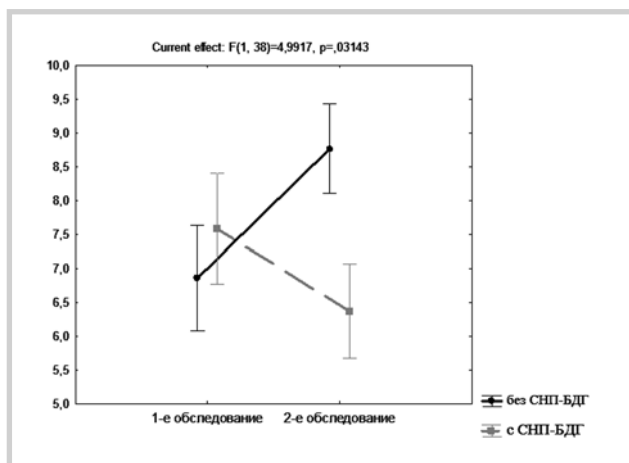
У 65 (46,43%) пациентов был выявлен возможный СНП-СБДГ. Среди них у 20 (30,77%) больных он возник до манифестации двигательных симптомов, у 11

(16,92%) — одновременно с двигательными симптомами и у 34 (52,31%) — через 2 года и более после развития двигательных нарушений. У 64,9% пациентов отмечалась большая частота пробуждений, связанных с учащенным ночным мочеиспусканием, у 23,8% — эпизоды недержания мочи.

Больные с СНП-СБДГ исходно не отличались от пациентов без него по возрасту, полу, стадии, длительности, форме болезни, противопаркинсонической терапии. Однако они отличались (табл. 1) большей частотой пробуждений, связанных с учащенным ночным мочеиспусканием по шкале ШСБП (подпункт (пп. 8, $p = 0,008$). Кроме того, у этих пациентов наблюдалась более низкая самооценка качества жизни по разделу «телесный дискомфорт» ($p = 0,011$) и суммарному баллу БПКЖ-39 ($p = 0,007$).

Сравнение этих двух групп через 2,5 года (табл. 2) выявило у больных с СНП-СБДГ большую тяжесть нарушений двигательных аспектов повседневной жизни по УШОБП (раздел 2 «Бытовые виды деятельности», $p = 0,028$). Кроме сохраняющихся у них более частых пробуждений ночью в связи с позывами на мочеиспускание (пп. 8 ШСБП, $p = 0,006$), наблюдались также более частые эпизоды ночного недержания мочи (пп. 9 ШСБП, $p = 0,006$). Эти больные также чаще отмечали большую степень снижения показателей качества жизни по разделам БПКЖ-39 «когнитивные функции» ($p = 0,047$) «мобильность» ($p = 0,017$), «социальная сфера» ($p = 0,008$), суммарному баллу шкалы ($p = 0,037$). У пациентов без СНП-СБДГ за этот период не произошло значимых изменений характеристик сна. Кроме того, в этих группах была выявлена противоположная динамика показателя ночного недержания мочи (пп. 9 ШСБП): у пациентов с СНП-СБДГ произошло учащение эпизодов недержания, а у лиц без этой формы парасомнии — наоборот, их урежение ($F(1,38) = 4,99$, $p = 0,031$) (см. рисунок).

В группе наблюдавшихся в динамике больных с СНП-СБДГ у 9 пациентов парасомнии возникли до манифестации двигательных симптомов, у 6 — одновременно с ними



Противоположная динамика показателя ночного недержания мочи у пациентов с СНП-С БДГ и без него через 2,5 года наблюдения.

Оценка по ШСБП (пп. 9), меньшему значению шкалы соответствует большая тяжесть нарушений.

и у 9 — через 2 года и более после их развития. Наиболее выраженные изменения через 2,5 года были отмечены в группе с ранним началом СНП-СБДГ: участилось недержание мочи (пп. 9 ШСБП, $p=0,026$). У пациентов с манифестацией этой парасомнии одновременно с двигательными симптомами значимые изменения за период наблюдения выявлены не были.

Обсуждение

На основании клинических признаков диагностировали возможный СНП-СБДГ у 46% больных с БП. Полученный нами показатель частоты этой парасомнии согласуется с результатами ряда других исследований, в частности недавнего описания [18] 457 пациентов с СНП-СБДГ, верифицированным с помощью видеополисомнографического исследования. Большая тяжесть двигательных нарушений, нарушающих повседневную активность, степень снижения самооценки качества жизни при повторном обследовании через 2,5 года в целом свидетельствуют о более прогрессивном течении БП у пациентов с этой парасомнией, отмеченной другими исследователями [5].

Представляет интерес обнаруженная нами связь между СНП-СБДГ и ночными нарушениями мочеиспускания. Большая частота эпизодов ночного недержания мочи у пациентов с клиническими признаками СНП-СБДГ была отмечена нами ранее [19], однако, насколько нам известно, этот аспект в литературе более не обсуждался. Полученные результаты свидетельствуют о том, что уже при первом обследовании больные с этой парасомнией отличались более частыми позывами на мочеиспускание в ночное время, вероятно, являвшимися причиной значимого ухудшения аспекта качества жизни — «телесный дискомфорт». Дальнейшее наблюдение показало прогрессирование нарушений мочеиспускания у этих пациентов в виде учащения эпизодов недержания мочи наряду с их урежением на фоне дофаминергической терапии у больных без СНП-СБДГ. Вероятно, нарушения мочеиспускания у больных с СНП-СБДГ обусловлены преимущественно структурными нарушениями в ядрах ствола, в то

время как положительная динамика данных расстройств мочеиспускания у больных без этой парасомнии указывает на роль функциональных, нейротрансмиссивных нарушений в их патофизиологии.

По нашим данным [13], никтурия — значимый фактор при возникновении любой формы инсомнии: нарушений засыпания, частых ночных или ранних утренних пробуждений. Патофизиология нарушений мочеиспускания при БП продолжает уточняться. Предполагается, что контроль за мочеиспусканием обеспечивается в значительной степени дофаминергическими механизмами, дисфункция которых может приводить к гиперактивности мочевого пузыря. Согласно результатам экспериментальных исследований, базальные ганглии оказывают ингибирующее влияние на мостовой центр мочеиспускания, активируя в нем дофаминергические D1-рецепторы, в то время как активация D2-рецепторов, наоборот, способствует стимуляции рефлекса мочеиспускания. Таким образом, при БП недостаточная стимуляция D1-рецепторов вследствие дегенерации нейронов черной субстанции приводит к ослаблению тормозных влияний на мостовой центр мочеиспускания и гиперактивности детрузора [20].

Связь между нарушениями мочеиспускания и дегенерацией нигростриатного пути подтверждена результатами однофотонно-эмиссионной томографии. Так, большая степень снижения активности транспортеров дофамина (свидетельствует о дисфункции пресинаптических дофаминергических окончаний) была выявлена [21] в стриатуме у больных с гиперактивным мочевым пузырем по сравнению с больными без соответствующих нарушений мочеиспускания. Показана также [22] корреляция тяжести дисфункции мочевых путей со степенью дегенерации хвостатого ядра, получающего дофаминергическую иннервацию от черной субстанции и вентральной покрышки.

Ранее нами [23] была показана связь между частотой ночных эпизодов недержания мочи и снижением когнитивных управляющих функций. Полагаем, что выявленная корреляция симптомов нейрогенного мочевого пузыря и дегенерации хвостатого ядра может являться одним из объяснений патофизиологической связи между расстройствами мочеиспускания и когнитивными нарушениями. Как известно, хвостатое ядро является ключевой структурой так называемого дорсолатерального префронтального пути (функционально соединяющий стриатум и дорсолатеральную префронтальную кору), с дисрегуляцией которого связывают нарушения когнитивных управляющих функций [24].

Ранее в нашей работе [23] было показано уменьшение никтурии наряду с улучшением качества сна на фоне терапии агонистом D3-рецепторов прамипексолом. Положительное влияние терапии может быть обусловлено уменьшением тяжести ночных симптомов БП и улучшением качества сна. Наряду с этим не исключаем также, что оно может объясняться и воздействием препарата на регуляторные когнитивные функции вследствие активации D3-рецепторов лобной коры. Возможно, положительная динамика недержания мочи у пациентов без СНП-СБДГ была связана с действием прамипексола.

Никтурия у больных с СНП-СБДГ, вероятно, имеет иные патогенетические механизмы, чем у больных без этой парасомнии. Возможна определенная роль циркадианных регуляторных механизмов в ее проявлении. Известно, что объем выделяемой мочи подчиняется цирка-

дианным ритмам. Супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса, обеспечивающее синхронизацию циркадианных ритмов, участвует в регуляции уровня антидиуретического гормона (АДГ), секреция которого увеличивается ночью, что в свою очередь снижает объем мочи, выделяемой в ночное время [25, 26]. В экспериментальном исследовании [27], в котором моделировали паркинсонизм с помощью МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) у собак, было показано исчезновение циркадианного ритма экскреции мочи и секреции АДГ после разрушения дофаминергических нейронов.

Имеются данные, указывающие на то, что возникновение у больных с БП СНП-СБДГ ассоциировано с более выраженными нарушениями циркадианной регуляции. Показано [28], что нарушения циркадианных колебаний температуры тела у больных БП положительно коррелировали с выраженностью симптомов СНБ-С БДГ.

Механизмы, лежащие в основе циркадианных нарушений при БП, до конца не изучены. Экспериментально на животных показано, что разрушение дофаминергической системы может вызывать циркадианную дисфункцию [29]. При БП могут разрушаться нейронатомические отделы циркадианной системы, например афферентные пути к СХЯ. СХЯ получает афферентную стимуляцию от фоторецепторов сетчатки через ретиногипоталамический тракт; гистаминергических нейронов туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса, ствола мозга посредством серотонин- и холинергических проекций [25, 26]. БП сопровождается нарушениями структуры и функции сетчатки, в том числе снижением уровня ретиального дофамина [30]. Поскольку дофамин является медиатором сетчатки, опосредующим афферентацию от фоторецепторов об изменении освещенности к СХЯ, его дефицит в сетчатке может негативно влиять на поддержание циркадианного ритма у больных БП. Снижение серотонин- и холинергической афферентации вследствие характерной для БП нейродегенерации соответствующих ядер ствола мозга (ядро шва, педункулопонтинное, базальное), вероятно, также включено в обсуждаемые механизмы нарушения циркадианной регуляции.

В синхронизации циркадианных ритмов, помимо СХЯ гипоталамуса, участвует гормон эпифиза мелатонин. Полагают, что он, воздействуя через мелатонинергические рецепторы СХЯ, ингибирует циркадианные сигналы, способствующие поддержанию бодрствования. У пациентов с БП были выявлены [31] изменения уровня и периодичности секреции мелатонина. Обнаруженное в недавнем исследовании сокращение числа мелатонинергических рецепторов в черной субстанции и миндалине у пациентов с БП по сравнению с группой контроля, возможно, также объясняет один из патофизиологических механизмов нарушения циркадианных ритмов сна и бодрствования при этом заболевании. Значимую роль мелатонинергических механизмов в патогенезе СНП-СБДГ подтверждает доказанная, в том числе в ходе плацебо-контролируемого исследования, эффективность мелатонина. На фоне терапии мелатонином отмечено значительное восстановление атонии в СБДГ [33]. Предложенную концепцию о вовлечении в патофизиологию ночных нарушений мочеиспускания у пациентов с БП механиз-

мов циркадианной дисфункции подтверждает отмеченное нами [34] снижение проявлений никтурии на фоне терапии мелатонином.

Влияние дофаминергических препаратов на циркадианную дисфункцию неоднозначно. Получены экспериментальные данные, свидетельствующие, что прием леводопы позволяет устранить нарушения циркадианных ритмов, вызванных дегенерацией нигростриарной системы [27, 35]. Из клинических исследований известно также, что препараты леводопы могут, наоборот, негативно влиять на циркадианную систему, по крайней мере, колебания уровня секреции мелатонина [36].

Полученные нами данные свидетельствуют, что более тяжелое течение БП в виде ускоренных темпов прогрессирования двигательных и главным образом недвигательных нарушений, в частности никтурии, характерно для больных с СНП-СБДГ. Выявлена ассоциация этой парасомнии с большей степенью ухудшения повседневной активности и снижения оценки качества жизни. Ранее мы обсуждали [37] связь СНП-СБДГ с ускоренным прогрессированием гиперсомнии, депрессии. При этом уточнено, что прогрессирование никтурии и гиперсомнии в виде приступообразных засыпаний днем характерно прежде всего для больных с началом СНП-СБДГ до манифестации двигательных симптомов БП [37]. Таким образом, ранее начало этой парасомнии можно рассматривать как один из прогностически неблагоприятных признаков заболевания.

Наши данные сходны с результатами недавнего исследования Р. Егго и соавт. [38], согласно которым нарушения мочеиспускания (гиперактивность, никтурия) на ранних стадиях БП являются ведущими факторами, ассоциированными с необходимостью назначения леводопы.

Вероятно, общность патофизиологических механизмов СНП-СБДГ и никтурии, помимо гипотетической связи с циркадианными нарушениями, обусловлена распространением нейродегенеративного процесса на ствол мозга. Так, в мосту локализованы структуры, модулирующие СБДГ и рефлекс на мочеиспускание. Сочетание СНП-СБДГ и полиурии может также объясняться локализацией проекций с АДГ от СХЯ и гипоталамуса в стволе мозга, в частности в locus subcoeruleus моста [39], зоной, с дегенерацией которой также связывают развитие СНП-СБДГ при БП.

Начало СНП-СБДГ на додвигательной стадии БП — один из маркеров развития нейродегенеративного процесса в стволе мозга, что является основой для неблагоприятного дальнейшего течения заболевания с быстрым развитием нервно-психических и других недофаминергических (или не исключительно дофаминергических) недвигательных симптомов заболевания.

Таким образом, ранняя диагностика СНП-СБДГ представляется перспективной в отношении прогнозирования закономерностей дальнейшего течения БП и проведения соответствующих профилактики и терапии сопутствующих симптомов заболевания.

Работа поддержана фондом РГНФ, проект №16-06-01054а.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsons Disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591-1599. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinsons Disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1600-1609. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>
- Soh Sze-Ee, Morris ME, McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.08.012>
- Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2015;1:20-25. [Nodel MR. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with Parkinsons disease. *Neurologicheskij zhurnal*. 2015;1:20-25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2015-20-1-20-27>
- Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Movement Disorders*. 2012;27:677-689.
- Oudiette D, De Cock VC, Lavault S, et al. Nonviolent elaborate behaviors may also occur in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2009;72:551-557.
- Postuma RB, Arnulf I, Hogl B, Iranzo A, Miyamoto T, Dauvilliers Y, et al. A Single-Question Screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: A Multicenter Validation Study. *Movement Disorders*. 2012;27(7):913-916.
- Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006;5:572-577.
- Postuma RB, Bertrand J-A, Montplaisir J, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinsons Disease. *Movement Disorders*. 2012;6:720-726.
- Iranzo A, Valldeoriola F, Lomena F, Molinuevo JL, Serradell M, Salamero M, et al. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2011;10:797-805.
- Lima MM. Sleep disturbances in Parkinson's disease: the contribution of dopamine in REM sleep regulation. *Sleep Med Rev*. 2012;17(5):367-375.
- Blackett H, Walker R, Wood B. Urinary dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2009;15(2):81-87.
- 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):19-27. [Nodel MR, Yakhno NN, Ukraintseva YuV, Dorochov VB. Insomnia in Parkinsons disease and their impact on patients quality of life. *Neurologicheskij zhurnal*. 2014;4(19):19-27. (In Russ.)].
- Кулуа Т.К., Федорова Н.В. Ночные симптомы болезни Паркинсона и подходы к их коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113:12(111):62-66. [Kulua TK, Fedorova NV. Nocturnal symptoms of Parkinson's disease and approaches to their correction. *Zurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113:12(111):62-66. (In Russ.)].
- Fahn S, Elton RL. UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan; 1987.
- Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, 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):629-635.
- 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. *Journal of Neurology*. 1998;245(suppl 1):10-14.
- Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*. 2011;77(11):1048-1054.
- Нодель М.Р., Русакова И.М., Яхно Н.Н. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2010;2:19-25. [Nodel MR, Rusakova IM, Yakhno NN. Clinic assessment of sleep and wakefulness disturbances in Parkinson's disease. *Neurologicheskij zhurnal*. 2010 2:19-25. (In Russ.)].
- Blackett H, Walker R, Wood B. Urinary dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2009;15(2):81-87.
- Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Yoshiyama M, Hattori T, Yamashita T. SPECT imaging of the dopamine transporter with I23-I-beta — CIT reveals marked decline of nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease with urinary dysfunction. *J Neurol Sci*. 2001;187(1-2):55-59.
- Winge K, Friberg L, Werdelin L, Nielson K, Stimpel H. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2005;12:842-850.
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Мирапекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108;5:32-38. [Nodel MR, Yakhno NN. Mirapex (pramipexole) in the treatment nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Zurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108:5:32-38. (In Russ.)].
- Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical psychiatry: an update. *J Psychosom Res*. 2002;53:67-654.
- Ковальзон В.М. Биологические часы: механизмы циркадианной ритмики. В кн.: *Основы сомнологии*. М.: Бином; 2011. [Kovalzon VM. Biological clocks: the mechanisms of circadian rhythms. In: the basis of somnology. М.: Бином; 2011. (In Russ.)].
- Cauter Evan, Tasali E. Endocrine Physiology in Relation to Sleep and Sleep Disturbances. In: Kryger M., Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6 nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
- Hineno T, Mizobuchi M, Hiratani K, Inami Y, Kakimoto Y. Disappearance of circadian rhythms in Parkinson's disease model induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in dogs. *Brain Res*. 1992;580:92-99.
- Zhong G, Bolitho S, Grunstein R, Naismith SL, Lewis SJ. The Relationship between Thermoregulation and REM Sleep Behaviour Disorder in Parkinson's Disease. *PLoS ONE*. 2013;8(8):72661.
- Gravotta L, Gavril AM, Hood S, Amir S. Global depletion of dopamine using intracerebroventricular 6-hydroxydopamine injection disrupts normal circadian wheel-running patterns and PERIOD2 expression in the rat forebrain. *J Mol Neurosci*. 2011;45:162-171.
- Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, et al. The retina in Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132:1128-1145.
- Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, et al. Sleep and Circadian Rhythm in Early Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2014;71(5):589-595.
- Adi N, Mash DC, Ali E, et al. Melatonin MT1 and MT2 receptors expression in Parkinsons disease. *Med Sci Monit*. 2010.61-67.
- Kunz D, Mahlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res*. 2010;19:591-596.
- Нодель М.Р. Современные возможности терапии нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*. 2013;2:30-34.
- Boulamery A, Simon N, Vidal J, Bruguerolle B. Effects of L-Dopa on circadian rhythms of 6-OHDA striatal lesioned rats: a radiotelemetric study. *Chronobiol Int*. 2010;27:251-264.
- Bolitho SJ, Naismith SL, Rajaratnam SM, et al. Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease. *Sleep Medicine*. 2014;15:342-347.
- Нодель М.Р., Украинцева Ю.В., Яхно Н.Н. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2015;6:28-34. [Nodel MR, Ukraintseva YuV, Yakhno NN. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. *Neurologicheskij zhurnal*. 2015;6:28-34. (In Russ.)].
- Erro R, Picillo M, Amboni M, Moccia M, Vitale C, Longo K, et al. Non-motor predictors for levodopa requirement in de novo patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(3):373-378.
- Tracey DJ, Paxinos G, Stone J. Neurotransmitters in the Human Brain. New York: Plenum Press; 1995.