

Нодель М.Р.^{1,2}, Ковров Г.В.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, ²Научно-исследовательский отдел неврологии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия
^{1,2}119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике

Нарушения ночного сна являются одними из наиболее значимых не двигательных проявлений болезни Паркинсона (БП). Клиническое значение расстройств сна при БП определяется их частотой (до 88%) и негативным влиянием на качество жизни пациентов. В статье представлены клинический спектр нарушений сна при БП, современные подходы к их диагностике. Обсуждается многофакторность патофизиологии этих нарушений. Описываются современные представления о связи расстройств сна с нейродегенерацией структур мозга, участвующих в регуляции сна и бодрствования, циркадными нарушениями, терапией. На основании гетерогенности расстройств сна при БП обосновывается дифференцированный подход к их терапии с учетом характера диссомнических расстройств и ведущих патофизиологических факторов. Уделено внимание основным принципам дифференцированной терапии нарушений сна при БП в зависимости от выраженности ночных двигательных симптомов заболевания. Приводятся данные клинических исследований, указывающие на улучшение характеристик ночного сна, уменьшение ночных нарушений на фоне терапии агонистом D₂-рецепторов ропиниролом пролонгированного действия. Описаны подходы к фармакотерапии не двигательных нарушений БП, ухудшающих ночной сон. Обсуждаются нелекарственные методы терапии расстройств сна и их эффективность у пациентов с БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; нарушения сна; инсомния; парасомния; лечение нарушений сна.

Контакты: Марина Романовна Нодель; nodell_m@yahoo.com

Для ссылки: Нодель МР, Ковров ГВ. Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(4):88–94.

Sleep disorders in Parkinson's disease: approaches to treatment and prevention

Nodel M.R.^{1,2}, Kovrov G.V.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, ²Research Department of Neurology, Science and Technology Park of Biomedicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
^{1,2}11, Rossolimo St., Moscow 119021

Nocturnal sleep disorders are one of the most important non-motor manifestations of Parkinson's disease (PD). The clinical significance of sleep disorders in PD is determined by their frequency (up to 88%) and negative impact on quality of life in patients. The paper presents the clinical spectrum of sleep disorders in PD, current approaches to their diagnosis. It discusses the multifactorial nature of the pathophysiology of these disorders. Current views on the relationship of sleep disorders to the neurodegeneration of brain structures involved in the regulation of sleep and wakefulness, to circadian disorders and therapy are depicted. On the basis of the heterogeneity of sleep disorders in PD, a differentiated approach to their treatment is substantiated having regard to the nature of dyssomnic disorders and leading pathophysiological factors. Emphasis is focused on the basic principles of differentiated therapy for sleep disorders in PD in relation to the degree of nocturnal motor symptoms of the disease. There are clinical findings indicating an improvement in the characteristics of nocturnal sleep and a reduction in nocturnal sleep disorders during therapy with long-acting ropinirole, a D₂-receptor agonist. Approaches to the pharmacotherapy of non-motor disorders of PD, which worsen nocturnal sleep, are depicted. Non-drug therapies for sleep disorders and their efficiency in patients with PD are discussed.

Keywords: Parkinson's disease; sleep disorders; insomnia; parasomnia; treatment for sleep disorders.

Contact: Marina Romanovna Nodel; nodell_m@yahoo.com

For reference: Nodel MR, Kovrov GV. Sleep disorders in Parkinson's disease: approaches to treatment and prevention. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(4):88–94.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-88-84>

Мультисистемность и полисиндромность болезни Паркинсона (БП) ставит перед неврологами задачу диагностики ведущих проявлений заболевания, нарушающих качество жизни пациента, с целью разработки индивидуальной программы лечения. Одними из наиболее значимых не двигательных проявлений болезни Паркинсона (БП) являются расстройства сна. Их частота у пациентов с БП составля-

ет до 90%, что в 1,5–3,5 раза выше, чем в соответствующей возрастной популяции без БП и при ряде других хронических заболеваний [1–2].

Клинический спектр нарушений ночного сна

Нарушения ночного сна при БП представлены инсомнией, парасомнией, циркадными расстройствами, наруше-

ниями дыхания (апноэ) во сне, синдромом беспокойных ног (СБН). Инсомния является самым частым и дезадаптирующим пациента расстройством. Она проявляется главным образом нарушениями поддержания сна – частыми ночными пробуждениями (фрагментарность сна) и ранними утренними пробуждениями, которые отмечаются у большинства пациентов с БП [1–2]. Постсомнические расстройства характеризуются утренней сонливостью, недостаточной удовлетворенностью качеством ночного сна.

По нашим данным, пресомнические нарушения в виде нарушений засыпания (3 раза в неделю и более) отмечаются у 34% пациентов с БП, частые пробуждения (по субъективной оценке больных) – у 86%, ранние пробуждения (ранее 5 ч утра 3 раза в неделю и более) – у 48% пациентов с развернутыми стадиями БП [3].

Характерной для БП парасомнией является синдром нарушения поведения (СНП) во сне с быстрыми движениями глаз (СБДГ) – СНП-СБДГ. Этот синдром наблюдается в среднем у 40–60% пациентов с БП и проявляется двигательной и речевой активностью, связанной с содержанием сновидений, вследствие отсутствия физиологического торможения мышечного тонуса в фазу СБДГ. При СНП-СБДГ обычно отмечаются ищущие, хватающие движения, крики, удары кулаками или ногами, падения с кровати.

При циркадных расстройствах наблюдаются ранние утренние пробуждения, повышенная сонливость ранним вечером, нерегулярность цикла сон-бодрствование, отсутствие продолжительного ночного сна с частыми короткими засыпаниями в течение дня [4–5]. Апноэ во сне и СБН встречаются при БП примерно у 20% больных, что превышает их распространенность в общей популяции. Следует учитывать, что возникновение синдрома апноэ во сне у пациентов с БП в отличие от соответствующей возрастной популяции без БП может не сопровождаться изменением индекса массы тела [6].

При объективизации нарушений сна при БП методом полисомнографии (ПСГ) выявляются снижение эффективности сна (отношение времени сна ко времени нахождения в постели), удлинение периода бодрствования после начала сна, фрагментация сна. Изменения медленноволнового сна и длительности СБДГ, по разным данным, переменны [7].

Выраженность и частота нарушений сна у пациентов с БП, как правило, нарастают по мере увеличения продолжительности болезни и нарастания тяжести ее симптомов [1–2]. В то же время эти нарушения могут проявиться уже на начальных стадиях БП [8]. Кроме того, их распознавание может способствовать ранней диагностике БП до манифестации синдрома паркинсонизма. СНП-СБДГ считается наиболее чувствительным и специфичным ранним предиктором БП. В ряде случаев эта парасомния опережает двигательные проявления БП на несколько лет (а иногда и десятилетий).

Такая связь и очередность манифестации СНП-СБДГ и БП могут быть объяснены более ранним поражением вследствие нейродегенерации некоторых ядер ствола мозга (*locus subcoeruleus*, педункулопонтинное ядро, гигантоклеточное ретикулярное ядро) и нарушением их связей с лимбической системой, лобной корой, базальными ганглиями [9]. В недавнем исследовании S. Sohail и соавт. [10] при кли-

нико-морфологическом сопоставлении показана связь между фрагментацией сна у пожилых людей в общей популяции и обнаружением признаков нейродегенерации, патологии с тельцами Леви дофаминергических нейронов черной субстанции. Таким образом, не только парасомния-СНП-СБДГ, но, возможно, и инсомния, может являться ранним двигательным симптомом БП.

Влияние нарушений сна на качество дневного бодрствования

Расстройства ночного сна ухудшают качество дневного бодрствования, способствуют проявлению или усилению дневной сонливости [11], утомляемости [12], нарушений памяти и внимания [13–14]. Доказана роль расстройств сна в снижении повседневной активности и ухудшении качества жизни больных и их близких [15]. По нашим данным, плохое качество сна – один из ведущих факторов, ухудшающих качество жизни больных с ранними и развернутыми стадиями БП [16]. Наряду с этим связь нарушений сна с ухудшением качества жизни больных в клинической практике нередко недооценивается. В 40–50% случаев эти нарушения не диагностируются и остаются без адекватной коррекции [17]. Вероятно, это объясняется недостаточной осведомленностью специалистов о связях изменений сна с проявлениями БП.

Многофакторность патофизиологии нарушений сна

Подходы к диагностике и лечению нарушений сна у пациентов с БП продолжают уточняться. Сложность их разработки во многом обусловлена многофакторностью патофизиологии нарушений сна при БП. Полагают, что у таких пациентов вследствие нейродегенерации развивается дисфункция структур мозга, участвующих в регуляции сна и бодрствования. Как известно, в модуляцию цикла сон-бодрствование вовлечены множественные нейромедиаторные системы. Ключевыми структурами, поддерживающими сон, являются ГАМКергические¹ нейроны вентролатеральных преоптических ядер переднего гипоталамуса, которые ингибируются во время бодрствования активностью гистаминергических нейронов туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса. К компонентам восходящей активирующей системы относят серотонинергические нейроны дорзального ядра шва и норадренергические нейроны голубого пятна ствола мозга, ацетилхолинергические нейроны педункулопонтинного ядра и латеродорзального ядра покрышки ствола мозга, а также дофаминергические нейроны черной субстанции и покрышки мозга [18–19]. Полагают, что нарушения сна и бодрствования при БП обусловлены, в частности, дисфункцией нейромедиаторных систем вследствие дегенерации ядер ствола мозга и структурно-функциональными нарушениями в системе нисходящих связей нейронов гипоталамуса (синтезирующих нейрогормон гипокретин) с дофаминергическими нейронами вентральной покрышки, а также восходящих стволово-таламо-кортикальных проекций [3, 20].

Уточняется роль изменения циркадианных ритмов в патофизиологии расстройств сна при БП. Под циркадианными ритмами подразумевают физиологические и психиче-

¹ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

ские явления, возникающие с периодом около суток. Главная часть биологических часов — центральный осциллятор расположен в супрахиазмальных ядрах (СХЯ) переднего гипоталамуса. В синхронизации циркадианных ритмов, помимо СХЯ гипоталамуса, участвует мелатонин. Полагают, что мелатонин, воздействуя через мелатонинергические рецепторы СХЯ, ингибирует циркадианные сигналы, способствующие поддержанию бодрствования [21]. Изучение особенностей секреции мелатонина при БП показало изменения циркадианного ритма колебаний его концентрации в плазме крови. В частности, отмечено снижение амплитуды ритма выделения мелатонина у пациентов с БП в сравнении с группой контроля того же возраста [22–23]. О значимой роли мелатонинергической дисфункции в нарушении регуляции сна при БП свидетельствуют данные о связи между уменьшением секреции мелатонина и изменениями архитектуры сна (сокращение длительности медленноволнового сна и фазы СБДГ) у таких пациентов [24]. Специфичность изменений секреции мелатонина для БП подтверждают также недавно полученные результаты, указывающие на связь концентрации мелатонина в плазме, степени атрофии гипоталамуса и тяжести заболевания [25].

Значимыми вторичными факторами, нарушающими сон при БП, являются двигательные симптомы — ночная и утренняя гипокинезия, ригидность, тремор, крампи, дистония, а также недвигательные проявления — сенсорные (боль/парестезии), галлюцинации, никтурия [3, 6, 8, 26–27]. Как показало проведенное нами клинко-полисомнографическое исследование, отмечается сильная корреляция между показателем тяжести ночной гипокинезии и изменением архитектуры сна [11].

В качестве факторов риска инсомнии у пациентов с БП рассматриваются сопутствующие депрессия и тревога. По нашим данным, прослеживается связь между депрессией, тревогой и большей выраженностью не только ранних пробуждений, но и трудностей при засыпании [3]. Коморбидность депрессии и инсомнии при БП может быть обусловлена общими нейротрансмиттерными нарушениями. Так, в частности, с дисфункцией серотонинергической системы в стволе мозга связывают сокращение длительности медленноволнового сна [19]. Кроме того, ассоциация этих нарушений может быть обусловлена эмоциональной реакцией на другие проявления болезни, усугублением эмоциональных расстройств на фоне хронической инсомнии.

По нашим данным, основанным на самооценке пациентов с БП без тяжелых когнитивных нарушений, наиболее частыми причинами трудностей при засыпании являлись сенсорные нарушения (боль/парестезии в теле), акатизия (двигательное беспокойство, необходимость часто менять положение тела в постели), тремор, проявления гипокинезии/ригидности. Среди причин ночных пробуждений пациенты чаще отмечали проявления гипокинезии/ригидности, позывы на мочеиспускание. Как наиболее значимые причины ранних утренних пробуждений указывались позывы на мочеиспускание, дрожание, реже — дистонические спазмы и крампи [26]. Следует отметить, что усиление гипокинезии, ригидности, дистонии в ночной период или утренние часы, приводящее к пробуждениям с последующим нарушением засыпания, свидетельствует о недостаточной их дофаминергической коррекции, что особенно характерно для пациентов с двигательными флюктуациями (феноменом

«изнашивания дозы»). Расстройство сна как результат неполной коррекции ночных симптомов может являться самым начальным проявлением двигательных флюктуаций вследствие «изнашивания эффекта» вечерней дозы препарата, содержащего леводопу.

Ночная боль и другие неприятные сенсорные феномены при БП гетерогенны и могут вызываться как скелетно-мышечными нарушениями на фоне двигательных симптомов заболевания, так и заинтересованностью центральных механизмов вследствие участия базальных ганглиев и дофамина в антиноцицепции и модуляции боли. Акатизия в виде неприятного чувства внутреннего двигательного беспокойства, потребности двигаться или менять позу является одним из симптомов развернутых стадий БП, появление которого связывают с дисфункцией мезокортикального дофаминергического пути. Никтурия отмечается более чем у половины пациентов с БП лишь с незначительным преобладанием у мужчин. Однако наряду с нейрогенными нарушениями мочеиспускания (гиперактивность детрузора, диссинергия детрузора и сфинктера), обусловленными, вероятно, дегенерацией дофаминергических нейронов мостового центра мочеиспускания при БП, учащенные позывы на мочеиспускание могут являться не причиной, а следствием нарушений сна. Возможна связь никтурии с циркадными нарушениями [28].

Диагностика и оценка тяжести нарушений сна

Оценка расстройств сна осуществляется качественными и количественными методами. В ходе опроса пациента или ухаживающего лица необходимо уточнить, имеются ли затруднения при засыпании, ночные и ранние утренние пробуждения, а также проанализировать возможные причины этих расстройств. Количественная оценка выраженности нарушений сна и потенциальных факторов, способствующих их развитию, проводится с помощью специализированных опросников и шкал. Наиболее информативна шкала оценки сна при БП (The Parkinson's disease sleep scale, PDSS) — визуально-аналоговая шкала самооценки сна, состоящая из 15 вопросов, с оценкой качества сна, нарушений засыпания, пробуждений, сенсорных нарушений, приводящих к пробуждениям, ночной акатизии, неприятных сновидений, ночных галлюцинаций, пробуждений в связи с никтурией, эпизодов недержания мочи, ночных и утренних дистоний/крампи, утренней сонливости/утомляемости, неожиданных засыпаний в течение дня [28]. Для скрининговой диагностики СНП-СБДГ может использоваться опросник с доказанной высокой чувствительностью и специфичностью, состоящий всего из одного вопроса: «Говорили ли вам или подозревали ли вы сами, что ваши сновидения сопровождаются активными движениями (ударами ногами или руками, вскидыванием рук вверх, движениями ног, напоминающими бег и др.)?» [29]. Объективизировать нарушения сна можно с помощью ПСГ с оценкой общей продолжительности и эффективности сна, латенции начала сна, архитектуры (представленности стадий), фрагментации сна, нарушений дыхания, СНП-СБДГ.

Лечение и профилактика нарушений сна

Программа лечения нарушений сна разрабатывается индивидуально. В первую очередь оценивается адекватность уже имеющейся терапии. Прием гипнотиков у паци-

ентов с БП в целом крайне нежелателен вследствие хронического характера нарушений сна, а также высокого риска усугубления постуральных и когнитивных нарушений. Поскольку инсомния является возможным нежелательным явлением амантадина, его прием должен осуществляться только в первой половине дня; при сохранении нарушений сна, препарат следует отменить [30–32].

Дофаминергическая терапия. Наличие у пациента затруднений при засыпании или пробуждений на фоне тремора, трудностей при поворотах в постели, болезненных дистонических спазмов или крампи указывает на недостаточность дофаминергической терапии и является показанием для ее усиления во второй половине дня. Увеличение дозы препарата, содержащего леводопу, до 150–250 мг (в зависимости от тяжести симптомов) – один из вариантов такой коррекции. Прием леводопы на ночь уменьшает ночную акинегию, улучшает продолжительность и качество сна, что показано в ряде контролируемых исследований [30–32]. Однако важно учитывать, что воздействие дофаминергических препаратов на структуру сна является дозозависимым: увеличение длительности медленноволнового сна и фазы СБДГ при использовании низких доз и, наоборот, сокращение продолжительности сна при применении более высоких доз [33]. На фоне приема препаратов леводопы, в частности по данным ПСГ, отмечены усугубление фрагментации сна, сокращение фазы СБДГ [34]. Обсуждается связь терапии леводопой с замедлением достижения пика секреции мелатонина [21].

Таким образом, подбирая ночную дозу препарата, содержащего леводопу, необходимо внимательно следить за динамикой ночных симптомов для назначения минимальной эффективной дозы. Наряду с этим у пациентов с выраженным феноменом «изнашивания дозы» увеличение вечерней дозы леводопы не всегда обеспечивает достаточно продолжительный эффект (в течение всего ночного периода). В результате пациенты обычно просыпаются в 2–4 ч ночи на фоне нарастания ночной гипокинезии и других симптомов болезни, для облегчения тяжести которых и возможности засыпания они вынуждены принимать дополнительную дозу препарата. Для уменьшения катаболизма и

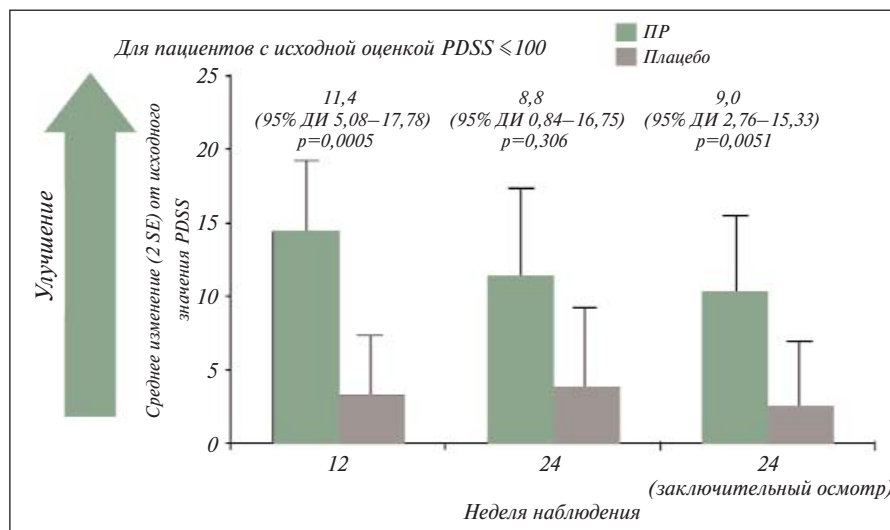
повышения биодоступности леводопы ее ночная доза может быть заменена на комбинированный препарат, содержащий леводопу/карбидопу/энтакапон.

Эффективной альтернативой препаратам леводопы для лечения ночных симптомов БП и нарушений сна являются агонисты дофаминовых рецепторов (АДР). Они применяются в качестве начальной терапии БП преимущественно у пациентов моложе 65–70 лет, а также (благодаря более длительному, чем у леводопы, периоду полувыведения из плазмы крови) для коррекции двигательных флюктуаций на развернутых стадиях болезни.

Следует помнить, что ограничением для назначения препаратов этого класса являются зрительные галлюцинации, кроме того, необходима осторожность при их использовании у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями, на фоне которых возрастает риск провокации галлюцинаций.

С целью обеспечения продолжительной дофаминергической стимуляции разработаны пролонгированные формы АДР с контролируемым в течение суток высвобождением активных компонентов препарата. Так, фармакокинетический профиль агониста D₂-дофаминовых рецепторов ропинирола с контролируемым высвобождением (пролонгированный ропинирол, ПР) позволяет поддерживать концентрацию препарата в плазме крови на постоянном уровне в течение 24 ч. В плацебоконтролируемом исследовании эффективности ПР у пациентов с недостаточной коррекцией двигательных нарушений на фоне терапии леводопой показано статистически значимое улучшение основных оценок качества сна и двигательных симптомов по шкале PDSS на фоне приема препарата в сравнении с плацебо [35] (см. рисунок). У 60% пациентов, получавших ПР, отмечено сокращение числа ночных пробуждений в сравнении с 37% больными со схожей динамикой в подгруппе плацебо (различия между группами достоверны). При сравнении количества пациентов-респондеров (по клинически значимому изменению суммарной оценки по шкале PDSS) установлено, что переход дезадаптирующих ночных нарушений в недеадаптирующие отмечался у 37% больных, получавших ПР, и только у 17% пациентов в группе плацебо (различия достоверны). В ходе этого исследования не было зафиксировано усиления дневной сонливости или провокации психических нарушений [35, 36].

Представляют интерес результаты небольшого сравнительного клинико-полисомнографического исследования эффективности ПР в отношении нарушений сна у пациентов с БП, полученные при оценке динамики клинических и ПСГ-характеристик на фоне замены стандартного ропинирола на ПР [37]. У 8 из 33 включенных в исследование больных с низким качеством ночного сна при переходе на прием ПР, помимо уменьшения тяжести двигательных симптомов в дневных периодах «включения», отмечалось статистически значимое улучшение клинических параметров сна по шкале PDSS



Динамика ночных нарушений на фоне приема ропинирола с контролируемым высвобождением [36]. ДИ – доверительный интервал

и питсбургскому опроснику сна. При объективизации дневной сонливости с помощью ПСГ-теста множественной латенции сна (измеренной по показателю латенции дневных засыпаний) не выявлено ее усиления, а, напротив, наблюдались клинические признаки ее уменьшения. Так, по шкале сонливости Эпворта зафиксирована небольшая, но статистически значимая положительная динамика (уменьшение сонливости с 14 до 12 баллов; $p < 0,05$), а у 13 больных в период наблюдения не отмечено неожиданных кратковременных дневных засыпаний [37]. Как известно, дневная сонливость, в том числе в виде непредвиденных коротких засыпаний, является одним из возможных нежелательных явлений препаратов класса АДР [38]. Перевод пациентов со стандартной формы ропинирола на пролонгированную весьма перспективен для уменьшения дневной сонливости, хотя такая тактика требует дальнейшего подтверждения. Можно предположить, что положительная динамика дневной сонливости обусловлена более физиологичным стабильным режимом центральной дофаминергической стимуляции на фоне терапии препаратом с контролируемым высвобождением. Применение пролонгированной формы АДР, в частности ПР, благодаря длительной дофаминергической стимуляции и адекватному контролю ночных симптомов БП является эффективным средством терапии инсомнии, а возможно, и ее профилактики.

Лечение недофаминергических ночных нарушений. В случае ухудшения сна вследствие психотической симптоматики (ночное возбуждение, галлюцинации) назначают ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ), например донепезил 5–10 мг/сут. При недостаточной эффективности АХЭ можно использовать атипичные нейролептики – азалептин 12,5–25 мг, кветиапин 25–50 мг на ночь. Для коррекции инсомнии, обусловленной депрессией и тревогой, применяют антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина с седативным эффектом (например, тразодон 50–150 мг/сут, миансерин 15–30 мг/сут). Однако следует учитывать возможность усугубления на фоне такой терапии СБН, СНП-СБДГ.

При учащенных ночных позывах на мочеиспускание (в случае отсутствия остаточной мочи по данным УЗИ мочевого пузыря) показаны м-холиноблокаторы (солифеназин 5–10 мг на ночь, тропсия хлорид 30 мг на ночь). Необходимо помнить о возможности усиления когнитивных и психотических нарушений при приеме препаратов этой группы.

При адекватной коррекции двигательных и недвигательных симптомов БП с целью уменьшения тяжести инсомнии целесообразно назначение препаратов мелатонина (3–6 мг/сут). На фоне терапии мелатонином показаны улучшение субъективного ощущения качества сна, снижение частоты и тяжести эпизодов нарушения засыпания, сокращение ночных пробуждений [39–40]. Мелатонин может назначаться как дополнение к лекарственной симптоматической терапии двигательных и недвигательных ночных нарушений при ее недостаточной эффективности в отношении инсомнии. Препарат является средством выбора при необходимости коррекции дезадаптирующих пациента или его близких проявлений СНП-СБДГ. В случае выраженных или быстро прогрессирующих когнитивных нарушений при СНП-СБДГ можно использовать ингибиторы АХЭ [32].

Нелекарственные методы. Для эффективной терапии нарушений сна, а также их профилактики всем пациентам с БП наряду с дифференцированной фармакотерапией показаны нелекарственные методы лечения [41–43]. Нормализации цикла сон-бодрствование способствует использование поведенческой терапии: соблюдение правил гигиены сна, ограничение дневных засыпаний (особенно во второй половине дня), усиление двигательной активности в течение дня, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), релаксационная терапия, фототерапия.

Ознакомление пациентов с правилами гигиены сна и убеждение в эффективности их соблюдения – важный и высокорезультативный поведенческий метод лечения инсомнии. В частности, рекомендуется создание хороших условий для сна (в темной, тихой, хорошо проветриваемой комнате). Пациентов обучают ассоциировать спальную комнату только со сном и сексом, избегать неприятных размышлений, попыток мысленного решения бытовых или профессиональных вопросов в постели. Укладываться в постель и подниматься утром следует в одно и то же время. Ложиться в постель целесообразно при развитии сонливости. При невозможности заснуть в течение 20 мин рекомендуется встать и заняться спокойной деятельностью, а затем лечь при появлении сонливости. Перед сном не рекомендуются активирующие виды деятельности (просмотр телепередач, занятия спортом), излишняя эмоциональная и умственная нагрузка. Физические упражнения в вечернее время могут способствовать нормализации сна, если они имели место не позднее чем за 3 ч до сна. Кроме того, не следует употреблять на ночь чай или кофе, тяжелую пищу. Весьма полезным является неизменный по времени и последовательности набор действий (ритуал), предшествующий сну. Этот ежедневный процесс позволяет пациенту успокоиться, почувствовать себя комфортно, облегчает переход от бодрствования ко сну. В ритуал могут включаться прогулки, водные процедуры, прослушивание спокойной музыки, прием ванны. Наиболее частыми гигиеническими ошибками больных с инсомнией являются раннее укладывание в постель, поздний подъем, отдых в постели в дневное время, особенно с закрытыми глазами, продолжительный дневной сон, длительное пребывание в постели без сна с попыткой уснуть.

КПТ способствует формированию правильного отношения к имеющимся расстройствам сна, коррекции иррациональных мыслей и выводов, замене катастрофизирующих мыслей на рациональные. Ее эффективность при инсомнии отмечена у пациентов с БП в сочетании с фототерапией в 6-недельном исследовании [44]. В другом исследовании улучшению качества сна у пациентов с БП способствовали 30-минутные сессии КПТ в форме телефонной беседы, которые проводились в течение 3 мес [45]. Убедительно продемонстрировано улучшение качества сна у пациентов с БП на фоне повышения двигательной активности в форме мультимодальной двигательной программы [46].

Таким образом, индивидуальная программа лечения расстройств сна должна быть комплексной и включать коррекцию дофаминергической терапии, фармакотерапию дезадаптирующих недофаминергических (или не только дофаминергических) ночных симптомов, а также нелекарственные методы лечения и профилактики

1. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Wiener WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1990;5(4):280-5.
2. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998 Nov;13(6):895-9.
3. Нодель МР, Яхно НН, Украинцева ЮВ, Дорохов ВБ. Инсомния при болезни Паркинсона и ее влияние на качество жизни пациентов. *Неврологический журнал.* 2014;(4):19-27. [Nodel' MR, Yakhno NN, Ukraintseva YuV, Dorokhov VB. Insomnia in Parkinson's disease and its impact on the quality of life of patients. *Neurologicheskii zhurnal.* 2014;(4):19-27. (In Russ.)].
4. Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord.* 2012 May;27(6):677-89. doi: 10.1002/mds.24957. Epub 2012 Mar 22.
5. Нодель МР, Украинцева ЮВ, Яхно НН. 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. Syndrome of behavioral disturbances in the sleep phase with rapid eye movements in Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal.* 2015;(6):28-34. (In Russ.)].
6. Comella C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord.* 2007 Sep;22 Suppl 17:S367-73. doi: 10.1002/mds.21682.
7. De Cock VC. Objective measures of the sleep-wake cycle in Parkinson's disease. In: Videnovic A, Hogl B, editors. *Disorders of sleep and circadian rhythms in Parkinson's disease.* Springer; 2015. P. 51-60.
8. Амосова НА, Смоленцева ИГ, Гусейнова ПМ и др. 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. [Amosova NA, Smolentseva IG, Guseinova PM, et al. Sleep disorders at an early stage of Parkinson's disease in patients, who don't take antiparkinsonian drugs. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;116(6):77-81. (In Russ.)].
9. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009 Apr 14;72(15):1296-300. doi: 10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e. Epub 2008 Dec 24.
10. Sohail S, Yu L, Schneider JA, et al. Sleep fragmentation and Parkinson's disease pathology in older adults without Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017 Oct 30. doi: 10.1002/mds.27200. [Epub ahead of print]
11. Нодель МР, Ковров ГВ, Шевцова КВ и др. Клинико-электрофизиологические характеристики дневной сонливости при болезни Паркинсона. В кн.: Иллариошкин СН, Левин ОС, редакторы. *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием).* Москва; 2017. С. 136-9. [Nodel' MR, Kovrov GV, Shevtsova KV, et al. Clinical and electrophysiological characteristics of daytime sleepiness in Parkinson's disease. In: Illarioshkin SN, Levin OS, editors. *Bolezni' Parkinsona i rasstroistvam dvizhenii. Rukovodstvo dlya vrachei po materialam IV Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroistvam dvizhenii (s mezhdunarodnym uchastiem)* [Parkinson's disease and disorders of movement. Guidance for doctors on the materials of IV National Congress on Parkinson's disease and movement disorders (with international participation)]. Moscow; 2017. P. 136-9.]
12. Нодель МР. Утомляемость при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;(9):23-6. [Nodel' MR. Fatigue in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2009;(9):23-6. (In Russ.)].
13. Литвиненко ИВ, Красаков ИВ, Тихомирова ОВ. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(9):37-42. [Litvinenko IV, Krasakov IV, Tikhomirova OV. Sleep disorders in patients with dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011;111(9):37-42. (In Russ.)].
14. Stavitsky K, Nearing S, Bogdanova Y, et al. The impact of sleep quality on cognitive functioning in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2012 Jan;18(1):108-17. doi: 10.1017/S1355617711001482.
15. Gallanger DA, Lees AJ, Shrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord.* 2010 Nov 15;25(15):2493-500. doi: 10.1002/mds.23394.
16. Нодель МР. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015;(1):20-5. [Nodel' MR. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal.* 2015;(1):20-5. (In Russ.)].
17. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord.* 2010 Apr 30;25(6):704-9. doi: 10.1002/mds.22868.
18. Saper CB, Lu J, Chou TC, et al. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci.* 2005 Mar;28(3):152-7.
19. Ковальзон ВМ. Системные механизмы «бодрствования-сна». В кн. *Основы сомнологии.* Москва: Бином; 2011. С. 69-88. [Koval'zon VM. System mechanisms «wakefulness-sleep». In: *Osnovy somnologii* [Fundamentals of sleep medicine]. Moscow: Binom; 2011. P. 69-88.]
20. Ковальзон ВМ, Завалко ИМ. Нейрохимия цикла бодрствование-сон и болезнь Паркинсона. *Нейрохимия.* 2013;(3):193-206. [Koval'zon VM, Zavalko IM. Neurochemistry of the cycle sleep-wakefulness and Parkinson's disease. *Neirokimiya.* 2013;(3):193-206. (In Russ.)].
21. Украинцева ЮВ, Ковальзон ВМ. Циркадианная регуляция и ее расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона. Роль дофамина в циркадианной дисфункции. *Физиология человека.* 2016;(4):110-9. [Ukraintseva YuV, Koval'zon VM. Circadian regulation and its disorders in patients with Parkinson's disease. The role of dopamine in circadian dysfunction. *Fiziologiya cheloveka.* 2016;(4):110-9. (In Russ.)].
22. Bordet R, Devos D, Brique S, et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2003 Mar-Apr;26(2):65-72.
23. Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014 May;71(5):589-595. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.65.
24. Breen DP, Nombela C, Vuono R, et al. Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016 Jul;31(7):1062-6. doi: 10.1002/mds.26592. Epub 2016 Mar 12.
25. Bolitho SJ, Naismith SL, Rajaratnam SM, et al. Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease. *Sleep Med.* 2014 Mar;15(3):342-7. doi: 10.1016/j.sleep.2013.10.016. Epub 2014 Jan 21.
26. Нодель МР, Русакова ИМ, Яхно НН. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2010;(2):19-25. [Nodel' MR, Rusakova IM, Yakhno NN. Clinical assessment of disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal.* 2010;(2):19-25. (In Russ.)].
27. Кулуа ТК, Фёдорова НВ. Ночные нарушения при болезни Паркинсона и подходы к их коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;(12):63-6. [Kulua TK, Fedorova NV. Nochnye narusheniya pri bolezni Parkinsona i podkhody k ikh korrektsii. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;(12):63-6. (In Russ.)].
28. Нодель МР, Украинцева ЮВ, Яхно НН. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз и никтурия при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;(9):15-20. [Nodel' MR, Ukraintseva YuV, Yakhno NN. Syndrome of behavioral disturbances in the sleep phase with rapid eye movements and nocturia in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;(9):15-20. (In Russ.)].
29. Chaudhuri KR, 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 Dec;73(6):629-35. doi: 10.1136/jnnp.2002.017111.
30. Postuma RB, Arnulf I, Hogl B, et al. A Single-Question Screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: A Multicenter Validation Study. *Mov Disord*. 2012 Jun;27(7):913-6. doi: 10.1002/mds.25037. Epub 2012 May 30.
31. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
32. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatment for the non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Oct;26 Suppl 3:S42-80. doi: 10.1002/mds.23884.
33. Videnovic A. Management of Sleep Disorders in Parkinson's Disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2017 May;32(5):659-668. doi: 10.1002/mds.26918. Epub 2017 Jan 24.
34. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009 May;8(5):464-74. doi: 10.1016/S1473-4422(09)70068-7.
35. Chahine LM, Daley J, Horn S, et al. Association between dopaminergic medications and nocturnal sleep in early-stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Mar;19(3):359-62. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.09.015. Epub 2012 Oct 23.
36. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rolfe KA, et al. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012 Jan;19(1):105-13. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03442.x. Epub 2011 Jun 23.
37. Dusek P, Buskova J, Ruzicka E, et al. Effects of ropinirole prolonged-release on sleep disturbances and daytime sleepiness in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2010 Jul;33(4):186-90. doi: 10.1097/WNF.0b013e3181e71166.
38. Reichmann H, Cooper J, Rolfe K, Martinez-Martin P. Sleep Duration and «on» Time during Different Periods of the Day and Night in Patients with Advanced Parkinson's Disease Receiving Adjunctive Ropinirole Prolonged Release. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:354760. doi: 10.4061/2011/354760. Epub 2011 May 11.
39. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology*. 2006 Sep 12;67(5):853-8.
40. Medeiros CA, Carvalhedo de Bruin PF, Lopes LA, et al. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in PD. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Neurol*. 2007 Apr;254(4):459-64. Epub 2007 Apr 3.
41. Нодель МР. Современные возможности терапии нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(2):29-34. [Nodel' MR. Current possibilities of therapy for sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):29-34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2409
42. Ковров ГВ, Любшина ОВ. Современные тенденции в диагностике и лечении инсомний. *Русский медицинский журнал*. 2007;(4):202-5. [Kovrov GV, Lyubshina OV. Current trends in the diagnosis and treatment of insomnia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;(4):202-5. (In Russ.)].
43. Морозова ЛГ, Посохов СИ, Ковров ГВ. Особенности субъективной оценки при нарушении качества сна и бодрствования у больных с психофизической инсомнией. *Неврологический журнал*. 2011;(5):30-4. [Morozova LG, Posokhov SI, Kovrov GV. Features of subjective evaluation for violation of quality of sleep and wakefulness in patients with psychophysical insomnia. *Neurologicheskii zhurnal*. 2011;(5):30-4. (In Russ.)].
44. Rios Romenets S, Creti L, Fichten C, et al. Doxepin and cognitive behavioural therapy for insomnia in patients with Parkinson's disease – a randomized study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Jul;19(7):670-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.05.015.
45. Yang H, Petrini M. Effect of cognitive behavior therapy on sleep disorder in Parkinson's disease in China: a pilot study. *Nurs Health Sci*. 2012 Dec;14(4):458-63. doi: 10.1111/j.1442-2018.2012.00711.x.
46. Nascimento CM, Ayan C, Cancela JM, et al. Effect of a multimodal exercise program on sleep disturbances and instrumental activities of daily living performance on Parkinson's and Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2014 Apr;14(2):259-66. doi: 10.1111/ggi.12082. Epub 2013 May 6.

Поступила 20.10.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «ЭГИС-РУС». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.