

СИНДРОМ НАРУШЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ В ФАЗЕ СНА С БЫСТРЫМИ ДВИЖЕНИЯМИ ГЛАЗ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

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

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, научно-исследовательский отдел неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; ²Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

Введение. Одним из распространенных расстройств сна у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) является парасомния – синдром нарушения поведения во время фазы сна с быстрыми движениями глаз (СНП-СБДГ). СНП-СБДГ рассматривается как ранний маркер развития БП, прогностический фактор прогрессирования когнитивных нарушений, зрительных галлюцинаций. Среди недостаточно изученных аспектов – вопрос о связи СНП-СБДГ с другими нарушениями сна и бодрствования, об особенностях течения БП в зависимости от наличия и времени начала этой парасомнии.

Цель исследования: уточнение особенностей нарушений сна и бодрствования у пациентов с БП и СНП-СБДГ; оценка динамики этих нарушений по мере прогрессирования болезни с учетом времени возникновения этой парасомнии.

Материалы и методы: обследованы 140 больных (72 мужчины и 68 женщин) с БП без деменции (средний возраст $61,98 \pm 0,78$ года; стадия БП – $2,35 \pm 0,05$, длительность – $5,82 \pm 0,65$ года) в динамике с интервалом 2,5 года. Оценивались двигательные нарушения по Унифицированной шкале оценки БП, нервно-психические нарушения по шкале оценки сна при БП, сонливости Эпурта – опроснику депрессии Бека. Диагностика возможного СНП-СБДГ проводилась на основании сообщений больных или их родственников о наличии сопровождения сновидений двигательной активностью, вокализацией. Качество жизни оценивалось с помощью опросника оценки качества жизни при БП БП-39. Статистический анализ проводили в пакете Statistica 8 с помощью ANOVA для повторных измерений и t-критерия Стьюдента.

Результаты. Возможный СНП-СБДГ диагностирован у 46,4% больных, из них у 30,7% он возник до развития двигательных симптомов, у 16,9% – одновременно с ними и у 52,3% – через 2 года и более после возникновения двигательных нарушений. Пациенты с СНП-СБДГ исходно не отличались возрастом, длительностью и тяжестью БП от больных без этой парасомнии. Через 2,5 года наблюдения у пациентов с СНП-СБДГ отмечены: более значительные тяжесть заболевания по УШОБП (раздел «Бытовые виды деятельности») и выраженность депрессии; более высокая частота внезапных засыпаний днем, более низкие показатели качества жизни ($p = 0,05$). Учащение приступообразных засыпаний в дневное время отмечено у больных с началом этой парасомнии до развития двигательных симптомов.

Заключение: наличие СНП-СБДГ у пациентов с БП ассоциировано с ускоренным прогрессированием гиперсомнии, депрессии, большей степенью ухудшения повседневной активности и снижения оценки качества жизни. Этот вид парасомнии и ее раннюю манифестацию можно рассматривать как один из прогностически неблагоприятных признаков течения БП. Обсуждается значение диагностики СНП-СБДГ как одного из маркеров распространения нейродегенеративного процесса на таламус, что является патофизиологической основой для неблагоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз; гиперсомния; депрессия; качество жизни.

Для цитирования: Неврологический журнал. 2015; 20 (6): 28–34.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2015-20-6-28-34>

RAPID EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIORAL DISORDER IN PARKINSON'S DISEASE

¹NODEL M.R., ²UKRAINTSEVA U.V., ¹YAKHNO N.N.

¹Neurological and neurosurgery department, scientific and research neurological department of scientific and research center of I.M. Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of health of Russia, Moscow; ²Institute of higher nervous activity and neurophysiology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Background: One of the most common sleep disorders in patients with Parkinson's disease (PD) is rapid eye movement sleep behavioral disorder in Parkinson's disease (RBD) are considered as the early symptom of PD, as a prognostic factor of cognitive disorders progression and visual hallucinations appearance. Among the unstudied aspects are the correlation of RBD with other disturbances of sleep and wakefulness and the PD course depending on appearance of this parasomnia.

Objectives: to precise the pattern of sleep and vigilance disorders in patients with PD and RBD; to estimate the course of these disorders depending on disease progression and time of RBD appearance.

Materials and methods: one hundred and forty (140) patients (72 males and 68 females) suffering from PD without dementia (mean age is $61,98 \pm 0,78$ years, stage of Parkinson's disease is $2,35 \pm 0,05$, PD duration consisted $5,82 \pm 0,65$ years) were examined twice with interval of 2,5 years between screening and follow-up visits. For assessment of motor functions we used UPDRS, for assessment of neuropsychiatric functions we used sleep scales. The Epworth sleepiness scale and Beck's depression Inventory. RBD were revealed by survey of patients and their relatives who described movements and vocalization during dreaming. The quality of life assessed with use of questionnaire in PD (QoLPD-39). Statistical analysis was performed using software package Statistica 8.0 with estimation of Student's t-test and ANOVA test for repeated measurements.

Results: Possible RBD were detected in 46,4% of patients. In 30,7% of them RBD have appeared before movement disturbances, in 16,9% – simultaneously with movement disturbances and in 52,3% – in two years after movement disorders. Initially, age, duration and stage of PD of patients with RBD did not distinguish from patient without parasomnia. In two years of observation patients with RBD had more score in UPDRS scale (everyday activity part), had more severe depressions, more frequency of sleep attacks and lower quality of life than in patients without parasomnia ($p=0,05$). Excessive daytime somnolence with sleep attacks was revealed in patients who had parasomnia before appearance of movement disorders.

Conclusions: RBD in patients with PD are associated with fast progression of hypersomnia, depression, decrease of everyday activity and quality of life. Early manifestation of RBD is considered as prognostically unfavorable factor. The aspect that RBD are the marker of brainstem spreading of the disease and the sign of unpleasant cause is discussed.

Key words: Parkinson's disease; rapid eye movement sleep behavioral disorder in Parkinson's disease (RBD); excessive daytime somnolence; hypersomnia; depression; quality of life.

For citation: Nevrologicheskiy zhurnal. 2015; 20 (6): 28–34.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2015-20-6-28-34>

Болезнь Паркинсона (БП) является мультисистемным заболеванием, затрагивающим многие структуры центральной нервной системы, поэтому, помимо двигательных симптомов, она сопровождается разнообразными недвигательными нарушениями [1–4]. Недвигательные расстройства при БП могут вносить большой вклад в ухудшение качества жизни, чем двигательные проявления этого заболевания, особенно на ранних и развернутых стадиях болезни [5–7]. Показано, что недвигательные нарушения являются также и определяющими факторами для продолжительности жизни пациентов с БП [8].

По данным разных авторов, расстройства сна и бодрствования встречаются у 60–98% больных с БП и представлены инсомнией, гиперсомнией и парасомниями. Эти нарушения наблюдаются на всех стадиях заболевания и могут предшествовать двигательным симптомам заболевания [9–11].

Одним из распространенных расстройств сна у пациентов с 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 [13]. Эта парасомния характеризуется двигательной и речевой активностью, связанной с содержанием сновидений, вследствие отсутствия физиологического торможения мышечного тонуса в СБДГ. СНП-СБДГ обычно проявляется ищущими, хватаящими движениями пациента, криками, ударами кулаками или ногами, иногда падениями с кровати. У 18% пациентов с БП СНП-СБДГ проявляются более сложными действиями, имитирующими движения во время приема пищи, курения, танцев, сексуального поведения, длительной речью, пением и др. [14]. Сновидения в большинстве случаев имеют негативное эмоциональное содержание и часто включают агрессивные компоненты [15].

Точная верификация диагноза СНП-СБДГ проводится с помощью видеополисомнографического исследования путем выявления тонической и/или фазической электромиографической активности, асо-

социированной с нарушением поведения. Описана субклиническая форма СНП-СБДГ у пациентов с эпизодами СБДГ без непрерывной мышечной атонии при отсутствии нарушений поведения во сне. По данным J.F. Gagnon и соавт., из 58% больных с верифицированной картиной СНП-СБДГ при видеополисомнографической регистрации примерно у половины отсутствовали клинические проявления синдрома [16].

Применяются также критерии «возможного» СНП-СБДГ, основанные на наличии у пациентов двигательной активности, сопровождающей сновидения [13]. Для клинической диагностики СНП-СБДГ используются несколько опросников. В 2012 г. международной группой исследователей для скрининговой диагностики СНП-СБДГ был предложен опросник, состоящий всего из одного вопроса: «Говорили ли Вам или подозревали Вы сами, что Ваши сновидения сопровождаются активными движениями (ударами ногами или руками, вскидыванием рук вверх, движениями ног, напоминающими бег, и другими?»). Показаны его высокая чувствительность и специфичность (93 и 68% соответственно), несколько превышающие по этим показателям другие более развернутые опросники [17–18].

СНП-СБДГ может предшествовать двигательным проявлениям БП, возникая за несколько лет, а иногда даже за десятки лет до появления двигательных нарушений; он считается наиболее чувствительным и специфичным ранним предиктором заболевания [13, 19]. По данным ряда длительных наблюдений пациентов с идиопатическим СНП-СБДГ, у 40–80% больных в течение 10–12 лет отмечено развитие БП или другой синуклеинопатии – деменции с тельцами Леви или мультисистемной атрофии [13, 19, 20]. Эта связь и очередность манифестации СНП-СБДГ и БП могут быть объяснены более ранним вовлечением в нейродегенеративный процесс некоторых ядер ствола мозга, что проявляется, в частности, симптомами СНП-СБДГ, двигательные же симптомы БП развиваются позже при поражении нигростриарной системы [1].

Патофизиология СНП-СБДГ при БП до конца не изучена. Полагают, что СНП-СБДГ обусловлен дисфункцией ядер ствола, участвующих в модуляции двигательной активности во время СБДГ (locus subcoeruleus, педункулопонтинного ядра, гигантоклеточного ретикулярного ядра), и их связей со структурами лимбической системы, в частности с миндалиной, а также с лобной корой, базальными ганглиями [13].

Согласно экспериментальным исследованиям, за атонию во время СБДГ отвечают структуры, которые не являются дофаминергическими. Так, нейроны locus subcoeruleus варолиево моста активируются ацетилхолином и посылают глутаматергические во-

Сведения об авторах:

Нодель Марина Романовна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; nodell_m@yahoo.com;
Яхно Николай Николаевич – д-р мед. наук, акад. РАН, засл. деят. науки РФ, рук. научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ, проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; yahno@mma.ru;
Украинцева Юлия Валерьевна – канд. биол. наук, ст. н. с. лаборатории нейробиологии сна и бодрствования Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; ukrainitseva@ya.ru.

локна к гигантоклеточному ретикулярному ядру в продолговатом мозге, а ГАМК- и глицинергические нейроны этого ядра в свою очередь оказывают тормозное воздействие на стволовые и спинальные мотонейроны [13].

Предметом дискуссии является роль дисфункции дофаминергической системы nigростриарного комплекса в патогенезе СНП-СБДГ. Ее рассматривают как патогенетическое звено в развитии этого синдрома и как проявление параллельно протекающего нейродегенеративного процесса в ядрах ствола мозга [21–23].

Неоднозначность связи развития СНП-СБДГ с дофаминергическим дефектом в nigростриарной системе подтверждается достаточно противоречивыми данными о влиянии дофаминергической терапии. Так, по данным литературы, отмечено положительное влияние терапии леводопой и агонистом дофамина прамипексолом в отношении СНП-СБДГ в ряде открытых исследований; отсутствие эффекта при проведении контролируемого исследования эффективности прамипексола, а также возникновение СНП-СБДГ на фоне начала терапии леводопой, агонистами дофамина, селегилина [24].

Имеются данные об ассоциации СНП-СБДГ с тяжелым течением БП, требующим назначения более высоких доз леводопы; акинетико-ригидной формой заболевания; частыми падениями, ортостатической гипотензией, более быстрым прогрессированием когнитивных нарушений, присоединением зрительных галлюцинаций [25–28]. Однако остаются мало освещенными вопросы связи СНП-СБДГ с другими симптомами БП, сопряженными с нарушениями сна и бодрствования. Отсутствуют сравнительные наблюдения пациентов с разным временем начала СНП-СБДГ – до и после манифестации двигательных симптомов БП.

Целью исследования являлись уточнение особенностей нарушений сна и бодрствования у пациентов с БП и СНП-СБДГ, оценка динамики этих нарушений по мере прогрессирования болезни с учетом времени возникновения парасомний в течение заболевания.

Пациенты и методы исследования

Были обследованы 140 больных (72 мужчины и 68 женщин) с диагнозом БП без деменции; средний возраст $61,98 \pm 0,78$ года; 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 2,5 года.

Для оценки тяжести двигательных симптомов БП применялись Шкала оценки стадии БП (по Hoehn-Yahr), Унифицированная шкала оценки БП (УШОБП), 3-я версия: разделы 2–3: «Бытовые виды деятельности», «Двигательные функции» [29]; оценивалась форма БП (акинетико-ригидная, смешанная). Нарушения сна и бодрствования определялись с помощью Шкалы оценки сна при БП (ШСБП) – (Parkinson Disease Sleep Scale) – визуальной аналоговой шкалы самооценки сна, состоящей из 15 вопросов,

касающихся 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/кramпи, утренней сонливости/утомляемости, неожиданных засыпаний в течение дня (меньшему значению шкалы соответствует большая тяжесть нарушений) [30]; шкалы сонливости Эпуорта (ШСЭ) – (Epworth Sleep Scale), опросника, состоящего из 8 вопросов, уточняющих выраженность дневной сонливости в разных ситуациях повседневной жизни. Сонливость считается клинически значимой при достижении суммарного балла 10 и более [31]. Для оценки выраженности депрессии использовалась шкала депрессии Бека (ШДБ) – Beck Depression Inventory [32]. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью опросника субъективной оценки качества жизни при БП (БПКЖ-39) (Parkinsons Disease Quality Life-39) [33].

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

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

Результаты

У 65 (46,43%) пациентов выявлен возможный СНП-СБДГ. Среди них у 20 (30,77%) больных они возникали до манифестации двигательных симптомов, у 11 (16,92%) – одновременно с двигательными симптомами и у 34 (52,31%) пациентов – через 2 года и более после развития двигательных нарушений. Больные с СНП-СБДГ исходно значимо не отличались от пациентов без него по возрасту, полу, стадии, длительности, форме болезни, противопаркинсонической терапии.

Сравнение этих двух групп больных через 2,5 года (табл.1) выявило у больных с СНП-СБДГ более значительные тяжесть нарушений двигательных аспектов повседневной жизни по УШОБП (раздел 2 «Бытовые виды деятельности», $p = 0,028$), степень снижения показателей качества жизни по разделам БПКЖ-39: «когнитивные функции» ($p = 0,047$) «мобильность» ($p = 0,017$), «социальная сфера» ($p = 0,008$), по суммарному баллу шкалы ($p = 0,037$); депрессию по суммарному баллу опросника ШДБ ($p = 0,037$), частоту внезапных засыпаний днем (п. 15 ШСБП, $p = 0,034$).

Через 2,5 года у больных с СНП-СБДГ достоверно участились приступообразные засыпания днем (изменения п.15 ШСБП от 7,21 при начальной оцен-

Таблица 1

Сравнение результатов второго обследования пациентов с наличием и отсутствием синдрома нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (СНП-БДГ)

	Пациенты с СНП-БДГ	Пациенты без СНП-БДГ	Достоверность, <i>p</i>
Повседневная активность (УШОБП)	15,14	11,32	0,028
Депрессия	15,33	11,76	0,037
Внезапные засыпания (ШСБП 15)	5,10	7,24	0,034
Качество жизни (суммарная оценка) по БПКЖ	98,25	83,95	0,037
Качество жизни – мобильность	39,80	31,30	0,017
Качество жизни – социальные функции	5,55	3,83	0,008
Качество жизни – когнитивные функции	9,25	7,76	0,047

Примечание. УШОБП – Унифицированная шкала оценки БП; ШСБП-15 – оценка засыпаний по Шкале оценки сна при БП; БПКЖ – опросник оценки качества жизни при БП.

ке до 5,36 при повторном осмотре; $p = 0,016$) и усилилась выраженность дневной сонливости по ШСЭ (от 7,35 при начальной оценке до 10,50 при повторном осмотре; $p = 0,018$).

Среди больных с СНП-СБДГ, наблюдавшихся в динамике, у 9 пациентов парасомнии возникли до манифестации двигательных симптомов, у 6 – одновременно с двигательными симптомами и у 9 пациентов – через 2 и более года после развития двигательных нарушений. Наиболее выраженные изменения в виде учащения приступообразных засыпаний днем (п.15 ШСБП; $p = 0,045$) через 2,5 года отмечены в группе с ранним началом СНП-СБДГ.

Обсуждение

На основании клинических признаков возможный СНП-СБДГ диагностирован у 46% больных с БП. Полученный нами показатель встречаемости этой парасомнии согласуется с результатами исследования 457 пациентов с СНП-СБДГ, верифицированным с помощью видеополисомнографии [34]. Наши данные не подтвердили отмеченные в исследовании R.V. Postuma и соавт. [20] особенности двигательной симптоматики у пациентов с БП и СНП-СБДГ в виде преобладания акинетико-ригидной формы болезни и более тяжелых поструральных нарушений. Наряду с этим большая тяжесть двигательных расстройств, нарушающих повседневную активность, депрессии и степень снижения самооценки качества жизни при повторном обследовании через 2,5 года в целом свидетельствуют о более активном прогрессивном течении БП у пациентов с этой парасомнией, отмеченной другими исследователями [13].

По нашим данным, связи СНП-СБДГ с инсомнией

не отмечено, о чем свидетельствует отсутствие выявленных отличий пациентов с наличием или отсутствием этой парасомнии по суммарной оценке сна ШСБП и характеристикам шкалы, оценивающих качество сна, общее количество ночных пробуждений, затруднения при засыпании. Эти данные согласуются с рядом других работ, где также не отмечено ассоциации СНП-СБДГ с инсомнией по субъективной оценке пациентов и также не выявлено нарушений архитектуры сна по данным полисомнографии [35]. Отсутствие различий в субъективной оценке нарушений сна согласуется с результатами исследования, согласно которому 65% больных не осведомлены об имеющихся у них нарушениях поведения во время сновидений [24]. В отсутствие тяжелых проявлений СНП-СБДГ, могущих приводить к травматизации, двигательная активность во сне является чаще причиной психологического и физического дискомфорта не у пациентов, а у их близких. С другой стороны, имеются данные о связи между СНП-СБДГ и субъективной оценкой качества ночного сна [36, 37]. Противоречивость результатов отчасти может быть обусловлена неоднородностью обследованных пациентов по тяжести заболевания с разной степенью нарушений ночного сна.

Представляет интерес выявленная в нашей работе связь СНП-СБДГ с гиперсомнией. Данный аспект, насколько нам известно, малоизучен. Приводятся единичные сообщения как о наличии повышенной сонливости у пациентов с этим расстройством сна [36, 38], так и об ее отсутствии [24, 37]. Неоднородность имеющихся в литературе данных может отчасти объясняться клинко-патофизиологической гетерогенностью гиперсомнического синдрома. В частности, при приступообразных засыпаниях при БП описан как нарколептически-подобный ее вариант с сокращением латентного времени засыпания (менее 5 мин) и началом сна с СБДГ [39], так и короткие (длительностью 15–120 с) засыпания, представленные 1–2 стадиями фазы сна без быстрых движений глаз [40].

По нашим данным, у пациентов с возможным СНП-СБДГ в отличие от больных без этой парасомнии за период наблюдения отмечали учащение приступообразных засыпаний (непреднамеренных засыпаний, возникающих на фоне отсутствия или кратковременной предшествующей сонливости днем) и усиление дневной сонливости при выполнении повседневных дел по ШСЭ. Степени достоверности достигли отличия при сравнительном повторном обследовании именно по частоте приступообразных засыпаний.

В основе обнаруженной связи между СНП-СБДГ и гиперсомнией могут лежать общие патофизиологические механизмы. В качестве первичных факторов гиперсомнии рассматривается нейродегенеративный процесс в структурах мозга, обеспечивающих регуляцию сна и бодрствования. Обсуждается роль нарушений функций восходящей активирующей системы, к которой относят моноаминергические нейроны ствола мозга, ацетилхолинергические нейроны педункуло-понтинного ядра и латеродорсального ядра покрышки моста, дофаминергические нейроны вен-

тральной покрывки среднего мозга, стволово-диэнцефально-корковые проекции [41]. Эти же структуры и их функциональные связи, как было отмечено выше, вовлечены также и в модуляцию СБДГ.

Подтверждением общности патофизиологии СНП-СБДГ и гиперсомнии при БП являются результаты исследования I. Arnulf и соавт., согласно которым сочетание идиопатического варианта СНП-СБДГ с гиперсомнией являлось фактором, значимо ускоряющим последующее возникновение симптомов паркинсонизма [42]. Кроме того, аргументом имеющейся связи СНП-СБДГ с нарушениями бодрствования, обусловленными теми или иными расстройствами регуляции СБДГ, является также повышенный в 3 раза риск развития зрительных галлюцинаций у больных с БП с этой парасомнией [27]. Так, в качестве одного из механизмов возникновения зрительных галлюцинаций у пациентов с БП обсуждаются включения в период бодрствования коротких эпизодов СБДГ [43].

Исходя из наличия общих звеньев патофизиологии СНП-СБДГ и гиперсомнии, можно предположить, что для БП с этой парасомнией более характерно возникновение приступообразных засыпаний, представленных нарколептически-подобными эпизодами сна, начинающихся с СБДГ. Данное предположение подкрепляется результатами недавней работы A. Ylikoski и соавт. [44], где прослежена достоверная связь между нарколептически-подобными симптомами БП и СНП-СБДГ. Так, из 39% больных с БП и СНП-СБДГ более чем у половины отмечалось сочетание с клиническими симптомами, схожими с нарколепсией. При этом у больных без СНП-СБДГ эти проявления встречались почти в 2,5 раза реже (в 9,3% случаев). Нарколептически-подобные симптомы у больных с БП с приступообразными засыпаниями, помимо собственно засыпаний, были представлены катаплексией (в 43%), значительно реже галлюцинациями (гипнагогическими, гипнопомпическими, ночными). Возможность возникновения катаплексии, насколько нам известно, ранее не рассматривалась в качестве возможных причин падений у больных с БП. В нашей практике встречались случаи внезапного падения больных без потери сознания, с полной утратой возможности движений в течение нескольких минут, которые являлись сильным стрессогенным фактором. Эти случаи являлись трудными для интерпретации и трактовались как остро возникшая акинезия. Риск возникновения внезапных падений наряду с имеющейся потенциальной опасностью неожиданных засыпаний обосновывает отмеченную нами ранее важность оценки гиперсомнии [45], ее сочетания с СНП-СБДГ у больных с БП для проведения терапии и других предупреждающих мероприятий.

У пациентов с СНП-СБДГ, по нашим данным, отмечалась также большая тяжесть депрессии, что подтверждает результаты недавнего исследования A. V. Neikrug и соавт. [37]. Ассоциация СНП-СБДГ и депрессии может быть частично обусловлена дегенерацией нейронов ядер ствола, в частности, норадренергического *nucleus coeruleus*, топически близкого к *locus subcoeruleus*, вовлеченного в модуляцию СБДГ.

Общность патофизиологических механизмов приступов засыпания и СНП-СБДГ при нарколепсии и

БП подтверждается данными о дегенерации гипокретинных (орексиновых) нейронов в гипоталамусе у больных с БП, имевшей связь со стадией болезни, но не с ее длительностью. Предполагается также возможная роль дефектности орексиновой медиаторной системы в развитии катаплектоподобных эпизодов и депрессии при БП [46–48]. Эти нейроны оказывают модулирующие влияния на мономинергические и другие ядра ствола мозга, участвующие в регуляции состояний бодрствования и сна.

При СНП-СБДГ показана эффективность клоназепама 0,5–2 мг на ночь и мелатонина 3–15 мг на ночь. Однако применение клоназепама у пациентов с БП нежелательно в силу риска усугубления дневной сонливости, когнитивных нарушений, постуральной неустойчивости, апноэ во сне. Альтернативой клоназепаму является мелатонин, который в силу профиля безопасности считается средством первого выбора в терапии СНП-СБДГ, когда проявления синдрома нарушают качество жизни больных или их близких [13]. Другим подходом к терапии является применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы [11, 49]. Коррекция ацетилхолинергической дисфункции, участвующей в патогенезе СНП-СБДГ, когнитивных нарушений, развития зрительных галлюцинаций, является перспективной с позиции профилактики прогрессирования сопутствующих нервно-психических нарушений. Сочетание СНП-СБДГ и депрессии требует особой осторожности в связи с возможным усугублением тяжести парасомнии на фоне применения антидепрессантов.

Заключение

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

Начало СНП-СБДГ на додвигательной стадии БП является одним из маркеров раннего распространения нейродегенеративного процесса на ствол мозга, что является основой для неблагоприятного дальнейшего течения заболевания с быстрым развитием нервно-психических и других недоаминаргических (или не исключительно доаминаргических) не двигательных 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 выполнена при поддержке фонда РГНФ, проект № 13-36-01041a1.

ЛИТЕРАТУРА

- Braak H., Bohl J.R., Muller C.M., Rub U., de Vos R.A., Del Tredici K. The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov. Disord.* 2006; 21(12): 2042–51.
- Левин О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция. В кн.: *Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению* / Под ред. В.Н. Штога, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ; 2002: 140–3.
- Нодель М.Р. Недвигательные нарушения болезни Паркинсона. *Доктор.Ру. Неврология.* 2009; 4(47): 12–6.
- Богданов Р.Р., Мананникова Е.И., Котов С.В., Богданов А.Р. Особенности немоторных проявлений на ранних стадиях болезни Паркинсона. *Доктор.Ру.* 2013. 5(83): 24–8.
- Gallagher D.A., Lees A.J., Shrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov. Disord.* 2010; 25 (15): 2493–500.
- Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M., Chaudhuri K.R. 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.
- Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015; 20(1): 20–5.
- Lau L.M.L., Verbaan D., Rooden S.M. et al. Relation of clinical subtypes in Parkinson's disease with survival. *Mov. Disord.* 2014; 29(15): 150–1.
- Голубев В.Л., Яхно Н.Н. Ночной сон при паркинсонизме. В кн.: *Сон и его нарушения.* М.; 1972: 138–41.
- Gjerstad M., Wentzel-Larsen T., Aarsland D. et al. Insomnia in Parkinson's Disease: frequency and progression over time. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007; 78: 476–79.
- Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна при болезни Паркинсона: патофизиологические механизмы, клинические варианты и направления коррекции. В кн.: *Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений* / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.; 2011: 93–8.
- 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; 19 (4): 19–27.
- Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov. Disord.* 2012; 27: 677–89.
- Oudiette D., De Cock V.C., Lavault S. et al. Nonviolent elaborate behaviors may also occur in REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009; 72: 551–7.
- Ferini-Strambi L., Fantini M.L., Zucconi M. et al. REM sleep behaviour disorder. *Neurol. Sci.* 2005; 26 (Suppl. 3): 186–92.
- Gagnon J.F., Bedard M.A., Fantini M.L., Petit D., Panisset M., Rompré S. et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002; 59: 585–9.
- Postuma R.B., 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. *Mov. Disord.* 2012; 27(7): 913–6.
- Postuma R.B. Diagnosing REM Sleep Behavior Disorder: can we avoid the polysomnogram? *Mov. Disord.* 2014; 29(6): 713–4.
- Iranzo A., Molinuevo J.L., Santamaria J., Serradell M., Martin M.J., 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: 572–7.
- Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M., Fantini M.L., Massicotte-Marquez J., Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009; 72: 1296–300.
- Iranzo A., Valldeoriola F., Lomena F., Molinuevo J.L., Serradell M., Salameo 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.
- Stockner H., Iranzo A., Seppi K. et al. Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1906–9.
- Lima M.M. Sleep disturbances in Parkinson's disease: the contribution of dopamine in REM sleep regulation. *Sleep Med. Rev.* 2012; 17(5): 367–75.
- Iranzo A., Tolosa E. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. In: *Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease* / Eds K.R. Chaudhuri, E. Tolosa, A. Shapira, W. Poewe. Oxford University Press; 2009: 205–13.
- Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M., Charland K., Montplaisir J. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008; 79: 1117–21.
- Postuma R.B., Bertrand J.-A., Montplaisir J. et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012; 27 (6): 720–6.
- Pacchetti C., Manni R., Zangaglia ..., Mancini F., Marchioni E., Tasso-relli C. et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20: 1439–48.
- Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011; 111 (9): 37–42.
- 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, NJ: Macmillan; 1987: 153–63.
- Chaudhuri K.R., 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): 629–35.
- Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14: 540–5.
- Beck A., Streer R., Brown G. et al. Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
- 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.
- Sixel-During F., Trautmann E., Mollenhauer B., Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology.* 2011; 77 (11): 1048–54.
- De Cock V.C., Vidailhet M., Leu S. Restoration of normal muscle control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain.* 2007; 130: 450–6.
- Mahale R., Yadav R., Pal P.K. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in young- and older-onset Parkinson disease: a questionnaire-based study. *Sleep Med.* 2014; 15(6): 642–6.
- Neikrug A.B., Maglione J.E., Liu L., Natarajan L., Avanzino J.A., Corey-Bloom J. et al. Effects of sleep disorders on the non-motor symptoms of Parkinson disease. *J. Clin. Sleep Med.* 2013; 9 (11): 1119–29.
- Ford A.H., Duncan G.W., Firbank M.J., Yarnall A.J., Khoo T.K., Burn D.J., et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson disease: magnetic resonance imaging study. *Mov. Disord.* 2013; 28: 832–6.
- Merino-Andrew M., Arnulf I., Konofal E. Unawareness of naps in Parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. *Neurology.* 2003; 60 (9): 1553–4.
- Korner Y., Meindorfner C., Moller J.C. Predictors of sudden onset of sleep in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2004; 19: 1298–305.
- Ковальзон В.М., Завалко И.М. Нейрохимия цикла бодрствования-сон и болезнь Паркинсона. *Нейрохимия.* 2013; 3 (Т.30): 193–206.
- Arnulf I., Neutel D., Herlin B., Golmard J.L., Leu-Semenescu S., de Cock V.C., Vidailhet M. Sleepiness in idiopathic REM sleep Behaviour disorder and Parkinson's Disease. *Sleep.* 2015. pii: sp-00663-14 [Epub ahead of print]
- Arnulf I., Bonnet A.M., Damier P. et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology.* 2000; 55 (2): 281–8.
- Ylikoski A., Martikainen K., Sarkanen T., Partinen M. Parkinson's disease and narcolepsy-like symptoms. *Sleep Med.* 2015; 16(4): 540–4.
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н., Украинцева Ю.В. Гиперсомния при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2014; 19 (6): 9–16.
- Thannickal Th.C., Yuan-Yang Lai, Siegel J.M. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007; 130 (6): 1586–95.
- Fronczek R., Overeem S., Lee S.Y., Hegeman I.M., van Pelt J., van Duinen S.G. et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007; 130(6): 1577–85.
- Keisuke Suzuki, Masayuki Miyamoto, Tomoyuki Miyamoto, Masaoaki Iwanami, Koichi Hirata. Sleep disturbances associated with parkinson's disease. *Parkinson's Disease.* 2011; Vol. 2011. Article ID 219056, 10 pages, <http://dx.doi.org/10.4061/2011/219056>
- Giacopo R., Fasano A., Quaranta D. et al. Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson disease. *Mov. Disord.* 2012; 4: 559–61.

REFERENCES

- Braak H., Bohl J.R., Muller C.M., Rub U., de Vos R.A., Del Tredici K. The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov. Disord.* 2006; 21(12): 2042–51.
- Levin O.S. Psychiatric symptoms in Parkinson's disease and their treatment. In: *Extrapyramidal disease: the guide on diagnostic and treatment* [V kn.: *Ekstrapiramidnye rasstroystva: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu*]. Eds. V.N. Shtok, I.A. Ivanova-Smolenskaya, O.S. Levin. Moscow: MEDpress-inform; 2002. 140–3. (in Russian)
- Nodel' M.R. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Doktor. Ru. Nevrologiya.* 2009. 4 (47): 12–6. (in Russian)
- Bogdanov R.R., Mannikova E.I., Kotov S.V., Bogdanov A.R. The futures of non-motor symptoms on the early stages of Parkinson's. *Doktor. Ru.* 2013. 5(83): 24–8. (in Russian)
- Gallanger D.A., Lees A.J., Shrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov. Disord.* 2010; 25 (15): 2493–500.
- Martinez-Martin P., Rodrigues-Blazquez C., Kurtis M., Chaudhuri K.R. 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.
- Nodel' M.R. The impact the neuro-psychiatric symptoms on the quality of the life patients with Parkinson's disease. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2015; 20 (1): 20–5. (in Russian)
- Lau L.M.L., Verbaan D., Rooden S.M. et al. Relation of clinical subtypes in Parkinsons disease with survival. *Mov. Disord.* 2014; 29(5): 150–1.
- Golubev V.L., Yahn N.N. Night sleep in Parkinsonism. In: *Sleep and their disturbances* [V kn.: *Son i ego narusheniya*]. Moscow; 1972: 138–41. (in Russian)
- Gjerstad M., Wentzel-Larsen T., Aarsland D. et al. Insomnia in Parkinsons Disease: frequency and progression over time. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007; 78: 476–9.
- Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Tikhomirova O.V. Impairments of sleep in Parkinsons disease: pathophysiology, clinic subtypes, treatment directions. In: *Parkinson's disease and movement disorders* [V kn.: *Rukovodstvo dlya vrachev po materialam II Natsional' nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroystvam dvizheniy*]. Eds. S.N. Illarionov, O.S. Levine Moscow; 2011: 86–9. (in Russian)
- Nodel' M.R., Yakhno N.N., Ukraintseva Yu.V., Dorokhov V.B. Insomnia in Parkinsons disease and their impact on patients quality of life. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2014; 4(19): 19–27. (in Russian)
- Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov. Disord.* 2012; 27: 677–89.
- Oudiette D., De Cock V.C., Lavault S. et al. Nonviolent elaborate behaviors may also occur in REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009; 72: 551–7.
- Ferini-Strambi L., Fantini M.L., Zucconi M. et al. REM sleep behaviour disorder. *Neurol. Sci.* 2005; 26 (Suppl. 3): 186–92.
- Gagnon J.F., Bedard M.A., Fantini M.L., Petit D., Panisset M., Rompré S. et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002; 59: 585–9.
- Postuma R.B., Arnulf I., Hogl B., Iranzo A., Miyamoto T., Dauviliers Y. et al. A Single-Question Screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: A Multicenter Validation Study. *Mov. Disord.* 2012; 27(7): 913–6.
- Postuma R.B. Diagnosing REM Sleep Behavior Disorder- can we avoid the polysomnogram? *Mov. Disord.* 2014; 29(6): 713–4.
- Iranzo A., Molinuevo J.L., Santamaria J., Serradell M., Martín M.J., 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: 572–7.
- Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M., Fantini M.L., Massicotte-Marquez J., Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009; 72: 1296–300.
- Iranzo A., Valldeoriola F., Lomena F., Molinuevo J.L., Serradell M., Salameo 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.
- Stockner H., Iranzo A., Seppi K. et al. Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1906–9.
- Lima M.M. Sleep disturbances in Parkinson's disease: the contribution of dopamine in REM sleep regulation. *Sleep Med. Rev.* 2012; 17(5): 367–75.
- Iranzo A., Tolosa E. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. In: *Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease* / Eds K.R. Chaudhuri, E. Tolosa, A. Shapira, W. Poewe. Oxford University Press; 2009: 205–13.
- Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M., Charland K., Montplaisir J. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008; 79: 1117–21.
- Postuma R.B., Bertrand J.-A., Montplaisir J., et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012; 27 (6): 720–6.
- Pacchetti C., Manni R., Zangaglia ..., Mancini F., Marchioni E., Tassorelli C. et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20: 1439–48.
- Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Tikhomirova O.V. Impairments of sleep in Parkinsons disease patients with of dementia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011; 111 (9): 37–42. (in Russian)
- 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, NJ: Macmillan; 1987: 153–63.
- Chaudhuri K.R., 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): 629–35.
- Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14: 540–5.
- Beck A., Streer R., Brown G. et al. Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
- 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.
- Sixei-Düring F., Trautmann E., Mollenhauer B., Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology.* 2011; 77 (11): 1048–54.
- De Cock V.C., Vidailhet M., Leu S. Restoration of normal muscle control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain.* 2007; 130: 450–6.
- Mahale R., Yadav R., Pal P.K. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in young- and older-onset Parkinson disease: a questionnaire-based study. *Sleep Med.* 2014; 15(6): 642–6.
- Neikrug A.B., Maglione J.E., Liu L., Natarajan L., Avanzino J.A., Corey-Bloom J. et al. Effects of sleep disorders on the non-motor symptoms of Parkinson disease. *J. Clin. Sleep Med.* 2013; 9 (11): 1119–29.
- Ford A.H., Duncan G.W., Firbank M.J., Yarnall A.J., Khoo T.K., Burn D.J., et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson disease: magnetic resonance imaging study. *Mov. Disord.* 2013; 28: 832–6.
- Merino-Andrew M., Arnulf I., Konofal E. Unawareness of naps in Parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. *Neurology.* 2003; 60 (9): 1553–4.
- Korner Y., Meindorfner C., Moller J.C. Predictors of sudden onset of sleep in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2004; 19: 1298–305.
- Koval'zon V.M., Zavalko I.M. Neurochemistry in sleep-wake cycle in Parkinson's disease. *Neyrokhimiya.* 2013; 30 (3): 193–206. (in Russian)
- Arnulf I., Neutel D., Herlin B., Golmard J.L., Leu-Semenescu S., de Cock V.C., Vidailhet M. Sleepiness in idiopathic REM sleep Behaviour disorder and Parkinson's Disease. *Sleep.* 2015. pii: sp-00663-14. [Epub ahead of print]
- Arnulf I., Bonnet A.M., Damier P. et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology.* 2000; 55 (2): 281–8.
- Ylikoski A., Martikainen K., Sarkanen T., Partinen M. Parkinson's disease and narcolepsy-like symptoms. *Sleep Med.* 2015; 16(4): 540–4.
- Nodel' M.R., Yakhno N.N., Ukraintseva Yu.V. Hypersomnia in Parkinsons disease. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2014; 19 (6): 9–16. (In Russian)
- Thannickal Th.C., Yuan-Yang Lai, Siegel J.M. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007; 130 (6): 1586–95.
- Fronczek R., Overeem S., Lee S.Y., Hegeman I.M., van Pelt J., van Duinen S.G. et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007; 130(6): 1577–85.
- Keisuke Suzuki, Masayuki Miyamoto, Tomoyuki Miyamoto, Masao-ki Iwanaga, Koichi Hirata. Sleep disturbances associated with parkinson's disease. *Parkinson's Disease.* 2011; Vol. 2011. Article ID 219056, 10 pages, <http://dx.doi.org/10.4061/2011/219056>
- Giacopo R., Fasano A., Quaranta D. et al. Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson disease. *Mov. Disord.* 2012; 4: 559–61.