

Нодель М.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Гиперсомния и циркадные нарушения при болезни Паркинсона

Повышенная дневная сонливость (гиперсомния) является одним из клинически значимых, но недостаточно изученных симптомов болезни Паркинсона (БП). Она проявляется постоянной повышенной сонливостью в течение дня и/или короткими неожиданными (непреднамеренными) засыпаниями. Гиперсомния негативно влияет на качество жизни пациентов, потенциально опасна в ситуациях, требующих повышенного внимания. Приведены современные подходы к диагностике гиперсомнии при БП. Обсуждается многофакторность ее патофизиологии у пациентов с БП. Описываются современные представления о связи гиперсомнии с дегенерацией структур мозга, участвующих в регуляции сна и бодрствования, нарушениями ночного сна, дофаминергической терапией. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих роль циркадных механизмов в проявлении инсомнии и гиперсомнии у больных БП. Представлено клиническое наблюдение пациента с умеренно выраженными двигательными, когнитивными нарушениями, у которого ведущим фактором ухудшения повседневной жизни являлась гиперсомния. Обсуждается возможная роль циркадных нарушений в развитии гиперсомнии, а также сопутствующих мягких проявлений инсомнии и парасомнии. Клинически значимый эффект в отношении нарушений сна и бодрствования достигнут на фоне применения пролонгированного препарата мелатонина, когнитивно-поведенческой терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; гиперсомния; циркадные нарушения; мелатонин.

Контакты: Марина Романовна Нодель; nodell_m@yahoo.com

Для ссылки: Нодель МР. Гиперсомния и циркадные нарушения при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):45–50.

Hypersomnia and circadian disturbances in Parkinson's disease

Nodel M.R.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

Excessive daytime sleepiness (hypersomnia) is one of the clinically important, but inadequately studied symptoms of Parkinson's disease (PD). It manifests as constant excessive sleepiness during the day and/or short unexpected (unintentional) naps. Hypersomnia negatively affects quality of life in patients; it is potentially dangerous in the situations requiring greater attention. The paper presents current approaches to diagnosing hypersomnia in PD. It discusses the multifactorial nature of its pathophysiology in patients with PD. The present-day ideas about the relationship of hypersomnia to degeneration of the brain structures involved in the regulation of sleep and wakefulness, to nocturnal sleep disorders and dopaminergic therapy are described. The paper gives the results of experimental and clinical studies confirming the role of circadian mechanisms in the manifestation of insomnia and hypersomnia in PD patients. It describes a clinical case of a patient with moderate motor and cognitive impairments, in whom hypersomnia is a leading factor in deteriorating daily life. The possible role of circadian disturbances in the development of hypersomnia and related mild manifestations of insomnia and parasomnia is discussed. A clinically significant effect in treating sleep and wakefulness disorders has been achieved in the prolonged use of melatonin and cognitive-behavioral therapy.

Keywords: Parkinson's disease; hypersomnia; circadian disturbances; melatonin.

Contact: Marina Romanovna Nodel; nodell_m@yahoo.com

For reference: Nodel MR. Hypersomnia and circadian disturbances in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(4):45–50.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-45-50>

Болезнь Паркинсона (БП) проявляется широким кругом двигательных и недвигательных симптомов, что обусловлено мультисистемностью ее патофизиологии. Повышенная дневная сонливость (гиперсомния) — один из клинически значимых, но недостаточно изученных симптомов БП. Она характеризуется постоянной повышенной сонливостью в течение дня и/или короткими неожиданными (непреднамеренными) засыпаниями. Встречаемость гипер-

сомнии у пациентов с БП в 1,5–2 раза выше, чем в аналогичной возрастной популяции [1]. Она наблюдается у 15–75% (в среднем у 50%) больных БП [1–2]. Ощущение сонливости в течение дня может усиливаться в ряде ситуаций, не требующих повышенной психической и двигательной активности (после приема пищи, во время отдыха, поездок в транспорте). Эпизоды непреднамеренных засыпаний возникают на фоне отсутствия или кратковременной

предшествующей сонливости и выявляются в среднем у 10–15% больных [1–2]. Они могут наблюдаться во время чтения, просмотра телепередач, а также в ситуациях, требующих поддержания активного внимания (прием пищи, бега, вождение автомобиля).

Частота гиперсомнии у пациентов с БП возрастает по мере увеличения длительности и тяжести заболевания [3]. Наряду с этим повышенная сонливость может быть одним из первых симптомов БП, опережающих двигательные нарушения [4]. Отмечена ассоциация гиперсомнии с более быстрым присоединением постуральной неустойчивости и падений [5], прогрессированием когнитивных расстройств [6], появлением галлюцинаций [7].

Клиническое значение гиперсомнии нередко недооценивается в клинической практике. У пациентов с гиперсомнией наблюдается большая степень нарушений повседневной активности [7]. По данным D.A. Gallagher и соавт. [8], гиперсомния является одним из ведущих факторов ухудшения качества жизни в развернутых и поздних стадиях БП. В нашей работе [9] показана связь гиперсомнии с ухудшением социальных аспектов качества жизни (ослабление социальных контактов, коммуникативных возможностей).

Гиперсомния представляет собой потенциальную опасность для жизни в ситуациях, требующих повышенного внимания. K. Suzuki и соавт. [10] установили, что у 75% пациентов с постоянной выраженной дневной сонливостью отмечаются эпизоды засыпаний при вождении автомобиля. Важность данного нарушения иллюстрируют два примера из нашей практики: у одного пациента засыпание произошло во время ходьбы, что привело к потере равновесия и падению; у другого – во время чтения лекции студентам, в результате чего преподаватель был отстранен от дальнейшей лекционной деятельности.

Это диктует необходимость диагностики гиперсомнии у всех пациентов с БП с целью дальнейшей ее адекватной коррекции. Для клинической оценки гиперсомнии при БП Международной ассоциацией изучения двигательных расстройств рекомендована шкала сонливости Эпворта – ШСЭ (Epworth Sleepiness Scale), состоящая из 9 вопросов, оценивающих сонливость при различных видах повседневной активности [11]. Диагностика дневных непреднамеренных засыпаний при БП в клинической практике может быть затруднена из-за нарушения их субъективного осознания (агнозии) [12]. Диагностировать гиперсомнию можно с помощью полисомнографии (ПСГ) – множественного теста латенции сна. Тест состоит из 4–5 ПСГ-исследований по 20 мин с интервалом в 2 ч, которые проводят после ночной ПСГ. При выявлении средней латенции засыпания менее 8 мин констатируют повышенную сонливость, менее 5 мин – сонливость тяжелой степени [13].

Для выбора адекватной программы терапии требуется анализ возможных причин гиперсомнии, что представляется непростой задачей из-за многофакторности ее патофизиологии. В качестве первичных причин возникновения гиперсомнии рассматривается нейродегенеративный процесс со структурно-функциональными расстройствами в системе нисходящих гипоталамо-стволовых нейрональных связей, а также восходящих стволово-таламо-кортикальных проекций, обеспечивающих регуляцию сна и бодрствования. Важную роль играет и дисфункция активирующей системы (серотонинергические нейроны дорзального ядра

шва, норадренергические нейроны голубого пятна ствола мозга, ацетилхолинергические нейроны педункулопонтинного ядра, латеродорзальной покрывки моста, дофаминергические нейроны вентральной покрывки среднего мозга) вследствие нейродегенерации [14].

Обсуждается сходство некоторых патофизиологических механизмов гиперсомнии у пациентов с БП и нарколепсии. При БП была выявлена дегенерация нейронов заднего гипоталамуса, которые синтезируют орексин. Чем значительнее гибель орексин-синтезирующих нейронов, тем более выражены симптомы БП [15]. Однако результаты оценки содержания орексина в цереброспинальной жидкости у больных довольно противоречивы, что требует дальнейшего уточнения роли дисфункции орексиновой системы в проявлении различных форм гиперсомнии у пациентов с БП.

Для определения курабельных вторичных причин гиперсомнии необходим прежде всего анализ связи повышенной дневной сонливости с сопутствующими нарушениями ночного сна и проводимой пациенту дофаминергической терапией. Усугублять проявления гиперсомнии может ортостатическая, постпрандиальная гипотензия [16].

В исследованиях нарушений сна и бодрствования с помощью субъективных клинических и объективных (ПСГ) методов оценки у пациентов с БП показана возможность различных вариантов соотношения гипер- и инсомнии (нарушения засыпания, ночные пробуждения). Так, гиперсомния может проявляться на фоне инсомнии [17], а также при отсутствии нарушений ночного сна [3]. В ряде случаев гиперсомния нарастает при увеличении продолжительности ночного сна [18]. В нашей работе [19] установлена связь между инсомнией и непреднамеренными дневными засыпаниями, что свидетельствует о гетерогенности гиперсомнии с позиций разной роли диссомнических расстройств в патофизиологии ее проявлений.

Результаты оценки связи гиперсомнии с отдельными формами нарушения ночного сна – синдромом сонного апноэ, синдромом нарушения поведения (СНП) в фазе сна с быстрыми движениями глаз (СБДГ) – довольно противоречивы и нуждаются в уточнении [1]. СНП – СБДГ встречается в среднем у 40% больных БП и характеризуется двигательной и речевой активностью, связанной с содержанием сновидений, вследствие отсутствия физиологического торможения мышечного тонуса в СБДГ [20].

В случае выявления нарушений ночного сна у пациента с гиперсомнией в первую очередь следует проанализировать адекватность терапии ночной гипокинезии (затруднения при поворотах в постели). Для ее коррекции может быть повышена доза стандартного препарата, содержащего леводопу, либо назначены препараты, усиливающие дофаминергический эффект леводопы (комбинированный препарат, содержащий леводопу и энтакапон; ингибитор моноаминоксидазы В) [21].

Назначение агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) для коррекции инсомнии в случае дневной повышенной сонливости нецелесообразно, поскольку наибольший риск ее развития связан с приемом именно этой группы препаратов, хотя известно о возможности усиления гиперсомнии на фоне использования всех дофаминергических препаратов. Прием АДР рассматривается в качестве одной из ведущих причин непреднамеренных засыпаний и повышает вероятность их появления в 2–3 раза [22]. Одним из

объяснений развития гиперсомнии на фоне приема АДР является усугубление дисфункции орексиновой системы, доказанное экспериментально [23].

Связь гиперсомнии с приемом АДР считается вероятной, если она появляется на фоне назначения препарата из этой группы: на этапе подбора дозы, в первые недели поддерживающей терапии. Другой вариант влияния АДР на состояние бодрствования — возникновение или усиление сонливости на «пике» действия дозы, т. е. через 40–90 мин после приема препарата. Появление гиперсомнии в случае стабильной схемы дофаминергической терапии, при отсутствии связи ее выраженности с режимом приема АДР, может свидетельствовать о большей роли других патофизиологических механизмов в развитии гиперсомнии. Тем не менее даже в отсутствие доказательной связи гиперсомнии с приемом АДР целесообразно по возможности постепенно отменить препарат этой группы (или уменьшить его дозу) и провести соответствующую имеющимся двигательным расстройствам коррекцию дозы леводопы.

Одно из актуальных, но недостаточно разработанных направлений сомнологии — изучение роли нарушений циркадной системы в возникновении расстройств сна и бодрствования у пациентов с БП.

Под циркадными ритмами подразумевают физиологические и психические явления, возникающие с периодичностью около суток. Циркадные ритмы связаны с активностью «биологических часов». Биологические часы — это внутриклеточный универсальный молекулярный механизм, основная задача которого заключается в поддержании собственного ритма молекулярно-биохимических реакций, управлении ритмической экспрессией генов различных клеток организма, вовлеченных в физиологические, обменные и поведенческие процессы [14].

Главная часть биологических часов — центральный осциллятор — расположен в супрахиазмальных ядрах (СХЯ) переднего гипоталамуса. Подчиненные ему вторичные осцилляторы, местные биологические часы, локализованы в органах и тканях организма. Гипоталамические СХЯ получают «входные» сигналы от фоторецепторов сетчатки через ретиногипоталамический тракт, от гистаминергических нейронов туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса и эпифиза через рецепторы мелатонина, от ствола мозга через серотонинергические и холинергические проекции. «Выходные» импульсы от СХЯ подавляют синтез и выброс мелатонина эпифизом, а также посредством нейрогенных и гуморальных сигналов воздействуют на все основные центры регуляции сна и бодрствования [14].

Накоплено большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что трудности засыпания, уменьшение продолжительности сна, его фрагментация и повышенная дневная сонливость могут являться следствием нарушения временного структурирования сна и бодрствования, которое происходит из-за циркадной дисфункции [24].

Однако связь нарушений сна и бодрствования с циркадными расстройствами у пациентов с БП требует уточнения. В ряде экспериментальных исследований на животных показано, что разрушение дофаминергической системы и дефицит дофаминергических генов приводят к нарушению ритмов экспрессии часовых генов, расстройствам сна и бодрствования [25].

При БП могут разрушаться нейронатомические отделы циркадной системы, например афферентные пути к

СХЯ. БП сопровождается нарушениями структуры и функции сетчатки, в том числе снижением уровня ретинального дофамина. Выявлены циркадные флуктуации зрительной функции, в частности контрастной чувствительности у больных БП [26]. Поскольку дофамин является медиатором сетчатки, опосредующим афферентацию от фоторецепторов об изменении освещенности к СХЯ, его дефицит в сетчатке может нарушать поддержание циркадного ритма у больных БП. Снижение серотонинергической и холинергической афферентации вследствие нейродегенерации ядер ствола мозга (ядра шва, педункулопонтинного, базального ядер), характерной для БП, вероятно, также может обсуждаться в ряду механизмов нарушения циркадной регуляции.

Получены нейровизуализационные свидетельства нейродегенерации гипоталамуса у пациентов с БП [27], таким образом, циркадная дисфункция при БП может быть обусловлена и первичным поражением СХЯ.

В синхронизации циркадных ритмов, помимо СХЯ гипоталамуса, участвует гормон эпифиза мелатонин. Синтез мелатонина увеличивается в темное время суток и угнетается в дневные часы. Полагают, что мелатонин, воздействуя через мелатонинергические рецепторы СХЯ, ингибирует циркадные сигналы, способствующие поддержанию бодрствования [14, 24]. У пациентов с БП выявлено снижение экспрессии мелатонинергических рецепторов в черной субстанции, полосатом теле, миндале [28], что, возможно, объясняет один из патофизиологических механизмов нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования при этом заболевании.

Изучение особенностей секреции мелатонина при БП показало изменения циркадных колебаний его концентрации в плазме крови. В частности, отмечено снижение амплитуды выделения мелатонина у пациентов с БП по сравнению с возрастной группой контроля [29, 30]. Уменьшение уровня циркулирующего мелатонина по сравнению с таковым у здоровых сверстников выявлено как у пациентов как с недавно диагностированной БП [31], так и с развернутыми стадиями заболевания, принимавших дофаминергические препараты [30].

О значимой роли мелатонинергической дисфункции в нарушении регуляции сна при БП свидетельствуют данные о наличии связи между снижением секреции мелатонина и изменениями архитектуры сна (сокращением длительности медленноволнового сна и фазы СБДГ) [31]. Специфичность изменений секреции мелатонина для БП подтверждают недавно полученные данные о связи между концентрацией мелатонина в плазме, степенью атрофии гипоталамуса и тяжестью заболевания [32].

Отмечено влияние дофаминергической терапии на уровень и ритм секреции мелатонина. В частности, выявлено большее количество циркулирующего мелатонина у пациентов, получающих дофаминергическую терапию, по сравнению с нелечеными больными [33]. Обнаружено повышенное дневное выделение мелатонина у больных БП с феноменом «изнашивания дозы» при сопоставлении с пациентами без двигательных флуктуаций [34]. У больных БП, принимавших дофаминергические препараты, выявлена повышенная концентрация мелатонина в утренние часы [35].

Изменения ритма секреции мелатонина на фоне дофаминергической терапии можно объяснить экспериментальными данными, свидетельствующими об участии дофаминергической системы в регуляции работы эпифиза. В ча-

стности, у крыс в эпифизе были выявлен Д4-подтип дофаминергических рецепторов, экспрессия которых зависит от интенсивности освещения и подчиняется циркадным колебаниям [36].

Эффективность мелатонина при инсомнии у пациентов с БП и умеренно выраженными нарушениями ночного сна подтверждена ранее в небольших плацебоконтролируемых исследованиях [37, 38]. Клинически значимый эффект терапии проявлялся в улучшении субъективного ощущения качества сна, снижении частоты и тяжести эпизодов нарушения засыпания, сокращении ночных пробуждений [37, 38].

Эффективность мелатонина в отношении гиперсомнии систематически не изучалась. О существующей связи между нарушениями циркадных ритмов секреции мелатонина и проявлениями повышенной дневной сонливости у пациентов с БП свидетельствуют результаты недавнего исследования А. Videnovic и соавт. [30]. У больных с выраженной гиперсомнией, оцененной по шкале Эворта, в отличие от пациентов без сонливости выявлено значимое снижение амплитуды секреции мелатонина.

Положительное влияние мелатонина на гиперсомнию было отмечено ранее в небольшом многоцентровом контролируемом исследовании G. Dowling и соавт. [37]. У пациентов с БП после 2-недельного приема мелатонина по сравнению с группой плацебо наряду со статистически значимым улучшением качества сна установлено уменьшение выраженности дневной сонливости.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент М., 67 лет, экономист, страдает БП около 3 лет. Началом заболевания считает изменение почерка по типу микрографии, затруднения при выполнении действий, требующих мелкой моторики (застегивание пуговиц, пользование бритвой), замедление темпа ходьбы. Около 1,5 лет назад была назначена терапия леводопой/бенсеразидом 200/50 по 1/2 таблетки 3 раза в день (300 мг леводопы в сутки) с хорошим эффектом в виде улучшения почерка, повседневной активности восстановления темпа ходьбы.

Через 4–6 мес терапии в связи с оптимальным самочувствием в первой, наиболее активной, половине дня пациент отменил прием вечерней дозы препарата. На фоне изменения схемы лечения отметил ухудшение сна в виде пробуждений до 4–5 раз за ночь. При пробуждении беспокоили неприятные ощущения в мышцах («как будто отлежал»), затруднения при изменении положения в постели, «требовалось вертеться в постели, чтобы найти удобную позу». Возобновление 3-кратного режима введения противопаркинсонического препарата с приемом последней дозы за 30–40 мин до отхода ко сну уменьшило количество пробуждений до 1–3 раз за ночь; реже беспокоили парестезии в мышцах при пробуждении, стал более свободно поворачиваться в постели и быстрее засыпать после пробуждений.

Около полугода назад родственники обратили внимание на двигательную и речевую активность во сне: пациент мог размахивать руками, иногда садиться в постели, кричать, выкрикивать отдельные фразы. В беседе с пациентом выяснилось, что эти движения и звуки соответствовали содержанию ярких кошмарных сновидений. Данные эпизоды возникали 2–3 раза в неделю; лишь изредка приводили к прерыванию сна и в большей степени беспокоили супругу пациента.

Несмотря на ощущение отдыха после сна утром, в течение дня стал отмечать эпизоды сонливости. Сначала сонли-

вость появлялась в ситуациях, не требующих поддержки активного внимания (поездки в транспорте, просмотр телепрограмм, пассивный отдых в кресле). Однако возникновение эпизодов неожиданных засыпаний во время рабочего дня (на совещаниях, при работе с документами) существенно нарушало профессиональную деятельность и послужило поводом для обращения к неврологу.

При осмотре: минимальные гипомимия, гипокинетическая дизартрия. Гипокинезия при выполнении динамических проб — от легкой до умеренной степени (больше выраженная в правой руке и ноге), легкая мышечная ригидность в правых конечностях, минимальная туловищная брадикинезия. Легкое изменение походки по паркинсоническому типу — сокращение длины и амплитуды шага. Постуральных нарушений нет. При поведении ортостатической пробы признаков ортостатической гипотензии не выявлено. Нейрогенные нарушения мочеиспускания отсутствуют. Запор.

Оценка когнитивных функций с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест) — 27 баллов (из 30 возможных). Небольшое снижение оценки по этой шкале было обусловлено нарушением воспроизведения 1 из 5 слов (с подсказкой — воспроизведение всех слов), единичными ошибками при выполнении субтеста на внимание. Оценка эмоционального статуса: отсутствие клинически значимых симптомов тревоги и депрессии (опросник депрессии Бека — 8 баллов, опросник тревоги Спилбергера — 32 балла). Оценка сонливости по шкале Эворта — 10 баллов (выраженная сонливость). Заполнение пациентом разработанного нами дневника сонливости позволило установить, что сонливость появлялась и усиливалась преимущественно во второй половине дня; зависимости выраженности сонливости от времени приема дозы препарата леводопы не обнаружено. Беседа с женой пациента позволила уточнить, что при чтении, спокойной беседе случались единичные засыпания на 2–3 с. Эпизоды засыпаний не всегда осознавались пациентом. Со слов жены, храпа и остановок дыхания во сне не отмечается.

Заключение: болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма, II стадия по Хен и Яру. Умеренные когнитивные расстройства в виде нарушений памяти дизрегуляторного характера и внимания. Выраженная гиперсомния. Легкая инсомния. Синдром нарушения поведения в фазе СБДГ.

Таким образом, поводом для последнего обращения к неврологу явились не двигательные симптомы заболевания, а нарушения сна и бодрствования, которые оказывали более значимое негативное влияние на повседневную активность и качество жизни больного, а также его супруги. Выявлены признаки выраженной гиперсомнии, легкой инсомнии (единичные пробуждения) и умеренной степени тяжести парасомнии — СНП — СБДГ. Отсутствие признаков вторичной инсомнии (ночная гипокинезия, эмоционально-аффективные нарушения), синдрома «беспокойных ног, связи гиперсомнии с дофаминергической терапией, ортостатической гипотензией позволило предположить нарушение циркадных механизмов. Можно было думать и о роли циркадных нарушений в проявлении диагностированного нами феномена СНП — СБДГ. На возможность связи СНП — СБДГ с циркадной дисфункцией указывают данные о том, что СХЯ контролирует «включение» и временные параметры СБДГ [39], а также установленная положительная корреляция между нарушениями циркадного ритма температуры тела и выраженностью симптомов СНП — СБДГ у пациентов с БП [40]. Значимую роль мелатонинергических механизмов в

патогенезе СНП — СБДГ подтверждает доказанная, в том числе в плацебоконтролируемом исследовании, эффективность мелатонина. На фоне терапии мелатонином отмечено значительное восстановление атонии в СБДГ [41].

Принимая во внимание особенности нарушений сна и бодрствования, в дополнение к противопаркинсонической терапии рекомендован прием пролонгированного препарата мелатонина 2,0 мг (1 раз в сутки после еды, за 1–2 ч до отхода ко сну) в течение 3 нед. Эффективность пролонгированной формы мелатонина при нарушениях ночного сна была установлена в многочисленных клинических исследованиях [42, 43]. Она обеспечивается длительным периодом полувыведения препарата (до 4 ч) с воспроизведением профиля высвобождения эндогенного мелатонина. Эффективность и хорошая переносимость препарата позволили рекомендовать его в качестве средства первого выбора при первичной инсомнии у лиц старше 55 лет [44].

Пациенту также рекомендовано использование элементов когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) [45]. Разъяснена связь имеющихся нарушений сна и бодрствования с основным заболеванием, обсуждены возможные причины данных нарушений. Для уменьшения дневной сонливости, а также выраженности двигательных симптомов болезни, улучшения качества ночного сна предложено повысить двигательную активность, проводить регулярные занятия с дозированной физической нагрузкой. С учетом возможных изменений суточных ритмов секреции мелатонина рекомендовано увеличить пребывание на воздухе во время светового дня.

Учитывая легкую инсомнию, пациенту была разъяснена целесообразность соблюдения правил гигиены сна: создание хороших условий для сна (сон в темной, тихой, хорошо проветриваемой комнате), избегание неприятных размышлений, попыток мысленного решения бытовых или профессиональных вопросов в постели. При пробуждении ночью и отсутствии сонливости был дан совет встать и заняться спокойной деятельностью, а затем лечь при появлении сонливости. Утренний подъем

с постели рекомендован в одно и то же время, а отход ко сну — лишь при наличии сонливости. Обсуждалась необходимость отказа от активизирующей деятельности (просмотр телепередач, занятия спортом) перед сном, приема алкоголя, кофе, тяжелой пищи, курения во второй половине дня. Пациент был ознакомлен с подходами для улучшения функции внимания, оптимизации запоминания нового материала.

При повторном осмотре на фоне проводимой терапии отмечены уменьшение проявлений дневной сонливости, отсутствие эпизодов засыпания в ситуациях, требующих концентрации внимания, улучшение качества сна с сокращением пробуждений до 1–2 раз за ночь. Со слов жены, реже стали возникать эпизоды двигательной активности во сне (до 1 раза в 2 нед). Пациенту предложено продолжить соблюдать рекомендации по нелекарственной терапии, поддержанию образа жизни.

Данный клинический случай иллюстрирует важную роль нарушений сна и бодрствования у пациентов с БП. На раннем этапе наблюдения пациента ведущими дезадаптирующими проявлениями болезни являлись инсомния в виде частых пробуждений на фоне недостаточной терапии ночной гипокинезии, а чуть позднее — гиперсомния. На фоне коррекции циркадных нарушений с помощью мелатонина пролонгированного действия, КПТ удалось минимизировать данные расстройства и улучшить повседневную активность пациента.

Таким образом, для разработки эффективной индивидуализированной терапии гиперсомнии необходим внимательный анализ ее возможных причин с уточнением качества ночного сна, получаемой фармакотерапии, образа жизни пациента. Одним из перспективных направлений терапии гиперсомнии являются диагностика и коррекция циркадных нарушений (мелатонин пролонгированного действия, КПТ, фототерапия, соблюдение правил гигиены сна, поддержание режима двигательной, когнитивной активности в течение дня).

ЛИТЕРАТУРА

- Battista J, Monderer R, Thory M. Excessive Daytime Somnolence associated with Parkinsons Disease. In : disorders of sleep and circadian rhythms. In: Videnovich A, Hogg B, editors. Parkinsons Disease. Wien: Springer-Verlag; 2015. P. 107-116.
- De Cock VC, Vidailhet M, Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008 May;4(5):254-66. doi: 10.1038/ncpneuro0775. Epub 2008 Apr 8.
- Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*. 2002 Apr 9;58(7):1019-24.
- Abbott R, Ross G, White L. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson Disease. *Neurology*. 2005 Nov 8; 65(9):1442-6.
- Spindler M, Gooneratne NS, Siderowf A, et al. Daytime sleepiness is associated with falls in Parkinsons disease. *J Parkinsons Dis*. 2013 Jan 1;3(3):387-91. doi: 10.3233/JPD-130184.
- 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 disturbances in patients with dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(9):37-42. (In Russ.)].
- Gjerstad M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, et al. Insomnia in Parkinsons Disease : frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 May;78(5):476-9. Epub 2006 Nov 10.
- Gallagher 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.
- 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. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2015;(1):20-5. (in Russ.)].
- Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, et. al. Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2008 Aug 15;271(1-2):47-52. doi: 10.1016/j.jns.2008.03.008. Epub 2008 Apr 23.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
- Merino-Andrew M, Arnulf I, Konofal E. Unawareness of naps in Parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. *Neurology*. 2003 May 13;60(9):1553-4.
- Littner MR, Kushida C, Wise M. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 2005 Jan; 28(1):113-21.
- Ковальзон ВМ. Системные механизмы «бодрствования-сна». В кн.: Основы сомнологии. Москва: Бином; 2011. С. 69-88. [Koval'zon VM. System mechanisms of «wakefulness-sleep». In: *Osnovy somnologii* [Fundamentals of sleep medicine]. Moscow: Binom; 2011. P. 69-88.]
- Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007 Jun;130(Pt 6):1586-95. Epub 2007 May 9.

16. Бабкина ОВ, Полуэктов МГ, Левин ОС. Гетерогенность дневной сонливости при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016;111(6):60-70. [Babkina OV, Poluektov MG, Levin OS. The heterogeneity of daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016;111(6):60-70. (In Russ.)].
17. Stevens S, Comella CL, Stepanski EJ. Daytime sleepiness and alertness in patients with Parkinson's disease. *Sleep*. 2004 Aug 1;27(5):967-72.
18. Rye DB. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006 Mar;6(2):169-76.
19. Нодель МР, Яхно НН, Украинцева ЮВ. Гиперсомния при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2014;19(6):9-16. [Nodel' MR, Yakhno NN, Ukraintseva YuV. Hypersomnia in Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2014;19(6):9-16. (In Russ.)].
20. Нодель МР, Украинцева ЮВ, Яхно НН. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2015;20(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;20(6):28-34. (In Russ.)].
21. 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.
22. Paus S, Brecht HM, Köster J. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003 Jun;18(6):659-67.
23. Katsuki H, Michinaga S. Anti-Parkinson Drugs and Orexin Neurons. *Vitam Horm*. 2012;89:279-90. doi: 10.1016/B978-0-12-394623-2.00015-9.
24. Украинцева ЮВ, Ковальзон ВМ. Циркадианная регуляция и ее расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона. Часть 1. Роль дофамина в циркадианной дисфункции. Физиология человека. 2016;42(4):110-9. [Ukraintseva YuV, Koval'zon VM. Circadian regulation and its disorders in patients with Parkinson's disease. Part 1. The role of dopamine in circadian dysfunction. *Fiziologiya cheloveka*. 2016;42(4):110-9. (in Russ.)].
25. Gravotta L, Gavriila AM, Hood S, et al. 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 Oct;45(2):162-71. doi: 10.1007/s12031-011-9520-8. Epub 2011 Apr 12.
26. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, et al. The retina in Parkinson's disease. *Brain*. 2009 May;132(Pt 5):1128-45. doi: 10.1093/brain/awp068. Epub 2009 Mar 31.
27. Politis M, Piccini P, Pavese N, et al. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo 11C-raclopride PET study. *Exp Neurol*. 2008 Nov;214(1):112-6. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.07.021. Epub 2008 Aug 6.
28. Adi N, Mash DC, Ali E, et al. Melatonin MT1 and MT2 receptors expression in Parkinson's disease. *Med Sci Monit*. 2010 Feb;16(2):BR61-7.
29. 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.
30. Videnovic A, Noble C, Reid KJ, et al. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2014 Apr;71(4):463-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6239.
31. Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2014 May;71(5):589-95. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.65.
32. 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.
33. 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.
34. Fertl E, Auff E, Doppelbauer A, Waldhauser F. Circadian secretion pattern of melatonin in de novo parkinsonian patients: evidence for phase-shifting properties of L-dopa. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1993;5(3):227-34.
35. Lin L, Du Y, Yuan S, et al. Serum melatonin is an alternative index of Parkinson's disease severity. *Brain Res*. 2014 Feb 14;1547:43-8. doi: 10.1016/j.brainres.2013.12.021. Epub 2013 Dec 30.
36. Kim JS, Bailey MJ, Weller JL, et al. Thyroid hormone and adrenergic signaling interact to control pineal expression of the dopamine receptor D4 gene (*Drd4*). *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Jan 15;314(1):128-35. doi: 10.1016/j.mce.2009.05.013. Epub 2009 May 29.
37. Dowling G, Mastick J, Colling E, et al. Melatonin for sleep disturbances in PD. *Sleep Med*. 2005 Sep;6(5):459-66.
38. 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.
39. Wurts SW, Edgar DM. Circadian and homeostatic control of rapid eye movement (REM) sleep: promotion of REM tendency by the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci*. 2000 Jun 1;20(11):4300-10.
40. Zhong G, Bolitho S, Grunstein R, et al. The relationship between thermoregulation and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2013 Aug 21;8(8):e72661. doi: 10.1371/journal.pone.0072661. eCollection 2013.
41. Kunz D, Mahlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res*. 2010 Dec;19(4):591-6. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00848.x.
42. Lyseng-Williamson KA. Melatonin prolonged release: a guide to its use in the treatment of insomnia in patients aged ≥55 years. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2013;29(5):125-9.
43. Ковров ГВ, Агальцов МВ, Сукмарова ЗН. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):24-30. [Kovrov GV, Agal'tsov MV, Sukmarova ZN. Effectiveness of prolonged-release melatonin in Improving Quality of Sleep in Patients Aged 55 or Over. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):24-30. (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-2-24-30
44. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*. 2010 Jun;24(6):915-21. doi: 10.1177/0269881108100093. Epub 2009 Jan 22.
45. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, et al. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep*. 2006 Nov;29(11):1398-414.

Поступила 18.10.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.