

Нарушения сна при болезни Паркинсона и способы их коррекции

И. В. Литвиненко, И. В. Красаков, О. В. Тихомирова, С. В. Перстнев

Sleep Disorders in Parkinson's Disease: Types and Management

I. V. Litvinenko, I. V. Krasakov, O. V. Tichomirova, S. V. Perstnev

Блезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, встречающееся на всех континентах земного шара. Частота его, по данным разных авторов, колеблется от 60 до 140 на 100 тысяч населения, значительно увеличиваясь с возрастом. В возрастной группе старше 60 лет больные составляют 1%, в популяции старше 85 лет — 2,6%.

Успехи симптоматической противопаркинсонической терапии, увеличение продолжительности жизни пациентов с данным заболеванием делают очевидным тот факт, что по мере прогрессирования БП все большее внимание привлекают так называемые немоторные симптомы. К ним относятся когнитивные расстройства, нарушения сна, галлюцинации, депрессия, утомляемость, запоры и др.

Одним из наиболее инвалидизирующих немоторных проявлений при БП является деменция, которая встречается у 40–70% больных. Для ее формирования имеют значение повреждение дофаминергических нейронов медиальной части черной субстанции и дофаминергических нейронов вентральной части покрышки среднего мозга, формирующих мезокортикальный путь, а также норадренергических нейронов в голубом пятне и прогрессирующая гибель холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта и коре головного мозга. В патогенез гибели холинергических и других популяций нейронов вовлечены эксайтотоксические механизмы, связанные с хронической тонической стимуляцией глутаматных рецепторов NMDA и последующим развитием

вторичной гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы. Поэтому взаимоотношения глутаматергической и холинергической церебральных систем представляют особый интерес для исследователей [2].

Нарушения сна обнаруживают у 80–90% пациентов с БП и затрагивают весь цикл «сон — бодрствование» [20]. Они могут быть представлены фрагментацией сна, повышенной дневной сонливостью, нарушением поведения в фазе быстрого сна (ФБС).

Инсомния при болезни Паркинсона

Инсомния при БП встречается в 60–98% случаев [13] и прежде всего представлена нарушениями структуры, фрагментарностью сна (частыми пробуждениями). Фрагментация сна при болезни Паркинсона встречается чаще других расстройств и напрямую зависит от стадии заболевания по шкале Хен — Яра. Причинами вторичной инсомнии могут быть ночная акинезия, ригидность, тремор, дискинезия, синдром беспокойных ног, что требует коррекции дофаминергической терапии (рис. 1).

За последнее время выполнено много исследований, посвященных изучению молекулярных механизмов регуляции циркадианных ритмов. Все внимание в них было направлено на главный циркадианный пейсмейкер — супрахиазматическое ядро переднего гипоталамуса [17]. Идентифицированы несколько циркадианных генов, известных как clock genes — «часовые гены». Среди них гены *Per1* и *Bmal1* рассматривают-

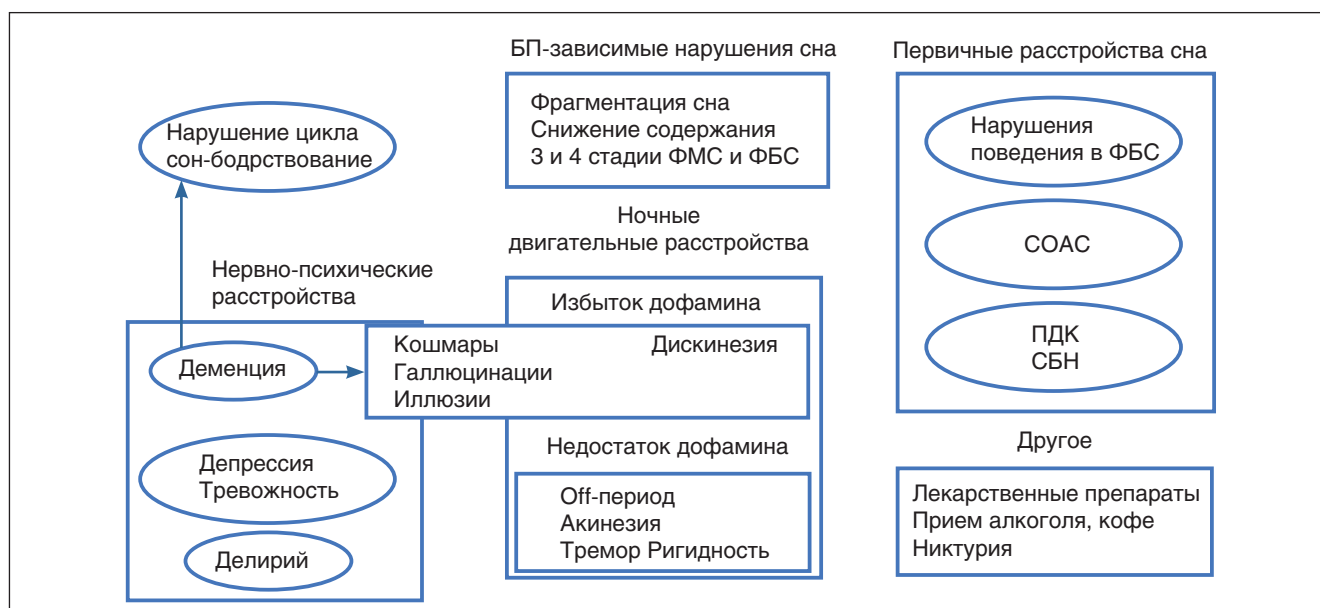


Рис. 1. Основные причины инсомнии при болезни Паркинсона. Адаптировано из: К. Suzuki и соавт. [46].

Примечание. ФМС — фаза медленного сна; СБН — синдром беспокойных ног; ПДК — периодические движения конечностями; СОАС — синдром обструктивного апноэ сна

ся как основные маркеры биологических часов. Повреждение данных генов у мышей вызывает нарушение циркадианного поведения [18]. Эти «часовые гены» выявлены также в человеческих лейкоцитах [12]. Попытки их определения были предприняты и у пациентов с БП [19]. В темное время суток у больных БП выявлено снижение экспрессии гена *Bmal1*, при этом экспрессия гена *Per1* сохранялась. Данная находка рассматривается как маркер повреждения молекулярного циркадианного механизма при паркинсонизме. Снижение экспрессии гена *Bmal1* при БП коррелирует со шкалой UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale — Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона) [19].

Снижение экспрессии «часовых генов» может быть причиной многих циркадианных расстройств при БП. Однако обсуждение циркадианных аспектов БП является сложной проблемой в связи с влиянием на цикл «сон — бодрствование» моторных проявлений данного заболевания.

При БП отмечается также снижение количества мелатониновых MT1- и MT2-рецепторов в черной субстанции и миндалине [30]. В данной работе проведен анализ экспрессии MT1- и MT2-рецепторов в миндалине и черном веществе аутоптата головного мозга больных БП с использованием ПЦР с обратной транскрипцией. Выявлено статистически значимое снижение экспрессии MT1 как в черном веществе ($p < 0,05$), так и в миндалине ($p < 0,001$) относительно контрольных показателей. Экспрессия MT2-рецепторов также была значительно снижена в черной субстанции ($p < 0,0001$) и в миндалине ($p < 0,001$).

Таким образом, существуют серьезные предпосылки того, что мелатонин способен значительно улучшать сон и нормализовать циркадианные ритмы при БП.

Гиперсомния при болезни Паркинсона

Гиперсомния представлена повышенной дневной сонливостью, которая встречается у 15–50% пациентов с БП [21]. У некоторых больных развиваются приступы внезапных засыпаний, подобные проявлениям нарколепсии (быстрое засыпание в дневное время и наступление ФБС) [7]. Существуют единичные данные о связи дневной сонливости

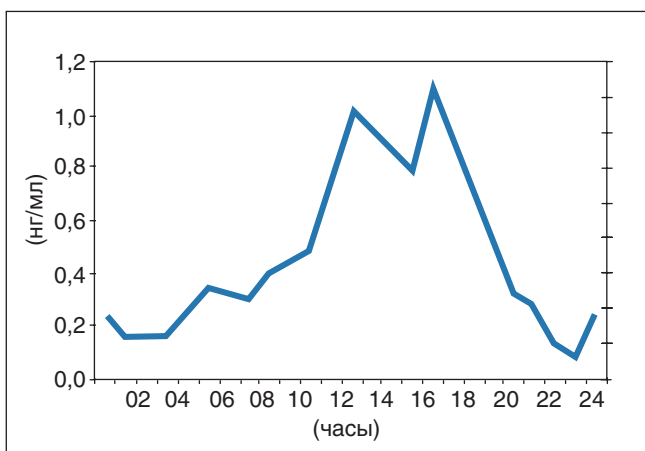


Рис. 2. Циркадианные ритмы кортикального выделения ацетилхолина. Адаптировано из: J. Day и соавт. [15].
Примечание. Представлен график зависимости уровня ацетилхолина (нг/мл) от времени суток (часы)

с выраженностью когнитивных нарушений и галлюцинаций при БП [14].

Патогенез повышенной дневной сонливости при БП до конца не изучен. Рассматривается вопрос о нарушении цикличности уровня ацетилхолина как одном из возможных механизмов развития данного расстройства. В обеспечении цикличности «сон — бодрствование» участвуют несколько групп нейронов, расположенных в стволе мозга. Во время бодрствования доминантна аминергическая система (норадреналин и серотонин), однако гистаминергическая и холинергическая системы также находятся в активном состоянии. Уровень ацетилхолина в мозге подвержен циркадианным колебаниям (рис. 2).

При максимальных концентрациях во время пробуждения и бодрствования, он существенно снижается в период медленного сна. Эксперименты на животных показали, что пик высвобождения ацетилхолина из первичных соматосенсорных корковых полей коррелирует с максимальными уровнями поведенческой активности [15]. Эксперименты на кошках также продемонстрировали, что в коре и гиппокампе продукция ацетилхолина увеличивается во время бодрствования и быстрого сна по сравнению с периодом медленного сна. Можно предположить, что у больных БП, осложненной дневной сонливостью, происходит снижение концентрации ацетилхолина.

Для борьбы с дневной сонливостью предложено множество препаратов с различными механизмами действия, которые зачастую противоречат друг другу.

Положительные результаты получены при терапии дневной сонливости у пациентов с БП селективным ингибитором обратного захвата норадреналина атомксетином [1, 47]. Отмечена также его эффективность в коррекции когнитивных нарушений у данной группы больных.

В нескольких работах рассматривается эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы (иАХЭ) при дневной сонливости. Применение иАХЭ обоснованно при гиперсомнии, так как их прием нормализует цикл «сон — бодрствование». Сообщается о положительном влиянии иАХЭ на снижение выраженности нарколепсии [33]. В указанном исследовании получены данные о снижении дневной сонливости при терапии иАХЭ донепезилом по Шкале оценки дневной сонливости Эпворса.

Парасомния при болезни Паркинсона

Особый интерес среди всех видов расстройств сна при БП вызывает нарушение поведения, связанное с ФБС, — парасомния, которая впервые была описана у кошек [32]. Позже, в 1986 г., С. Schenck и соавт. описали данный синдром у человека [11].

Нейрофармакология нарушения поведения в ФБС изучена в исследованиях на животных с помощью оценки уровней серотонина, норадреналина, гипокретина, ацетилхолина и дофамина функциональными методами нейровизуализации.

Согласно современной модели, центр быстрого сна, ответственный за его генерацию, состоит из двух частей: генерирующих ФБС (REM-on) и блокирующих ФБС (REM-off), локализованных как в центре сна переднего гипоталамуса, так и в центре быстрого сна в покрывке моста [35]. К REM-on-нейронам относятся, в том числе, холинергические педункулопонтинные и латеродорзальные ядра. Данные ядра в

норме тормозят ГАМК-ергические клетки REM-off-нейронов (преимущественно вентролатеральная часть периакведуктального серого вещества и латеральные ядра покрышки, VLPAQ/LPT). Таким образом, снижение активности холинергических ядер ствола может приводить к нарушению генерации ФБС. Это предположение подтверждается работой R. L. Albin и соавт., в которой с помощью ПЭТ обнаружено снижение активности педункулопонтинных ядер у больных нарушением поведения в ФБС [16].

Долгое время нарушение поведения в ФБС диагностировали только на основании клинических проявлений, но в 2005 г. Американская академия медицины сна рекомендовала полисомнографическое исследование для постановки данного диагноза. Критериями диагностики этих нарушений по Международной классификации расстройств сна (ICSD) второго пересмотра [23] являются:

1) наличие ФБС без атонии, которое определяется как длительное или периодическое повышение тонуса, регистрируемое на ЭМГ-отведениях с подбородка, или повышение фазической мышечной активности на ЭМГ-отведениях с ног;

2) наличие хотя бы одного из нижеперечисленных признаков: а) поведение, которое привело или могло бы привести к травматическому повреждению во время сна, в анамнезе; б) нарушение ФБС, зафиксированное при помощи полисомнографии;

3) отсутствие эпилептиформной активности по данным ЭЭГ;

4) невозможность объяснить данные нарушения ни одним другим нарушением сна, неврологическим или соматическим заболеванием, психическим расстройством, приемом лекарственных препаратов.

Нарушение поведения в ФБС чаще встречается у мужчин в возрасте 50–65 лет. Проявлениями этой патологии являются: вокализация, крик, ругань во сне; двигательная активность, варьирующая от отдельных толчков до сложных движений с травматизмом пациента или сиделки; содержание сновидения часто представлено преследованием или нападением животных или людей, и поведение больного отражает переживаемое сновидение [38]. Данные нарушения имеют тенденцию к проявлению во второй половине периода сна.

Нарушение поведения в ФБС принято подразделять по происхождению на идиопатическое и вторичное, однако вопрос о том, существует идиопатическая форма нарушения поведения в ФБС на самом деле или это криптогенный вариант данной патологии, до конца не решен. Так, при аутопсии пациентов с предполагаемой идиопатической формой нарушения поведения в ФБС были обнаружены тельца Леви [16, 22]. Против идиопатической формы данного нарушения свидетельствует и тот факт, что у 38–65% обследованных с предположительным нарушением поведения в ФБС в течение 10–29 лет после манифестации развивается синуклеинопатия. Это чаще всего БП, деменция с тельцами Леви и мультисистемная атрофия [36]. Нарушение поведения в ФБС может быть связано с приемом некоторых лекарственных препаратов или их отменой. Существуют работы, в которых приводятся данные о развитии этого синдрома при приеме некоторых антидепрессантов (пароксетин, флуоксетин, имипрамин, венлафаксин, миртазапин).

Комиссия Американской академии медицины сна изучила все доступные публикации, посвященные нарушению поведения в ФБС при различных заболеваниях [8], и отметила отсутствие каких-либо рекомендаций по терапии данной патологии.

Одним из препаратов, предложенных для лечения нарушения поведения в ФБС, является клоназепам. Однако его следует с осторожностью назначать пациентам с деменцией [45], нарушением ходьбы и при СОАС [34]; при терапии клоназепамом отмечено также развитие повышенной дневной сонливости [41]. Подбор дозы клоназепама должен быть постепенным и осторожным. В нескольких работах отмечена эффективность терапии клоназепамом у пациентов с синуклеинопатией. Механизм действия клоназепама при нарушении поведения в ФБС неизвестен. Препарат не влияет на патогенез развития нарушения поведения в ФБС [28], так как избирательно воздействует на фазическую двигательную активность, регулируемую стволом головного мозга, при этом не затрагивает серотонин- и ацетилхолинергические механизмы развития атонии [25, 44]. Клинический эффект клоназепама может быть представлен в порядке снижения влияния на симптомы нарушения поведения в ФБС: резкие движения, громкие вокализации > сложные неэнергичные движения > простые движения конечностью или телом > повышенная ЭМГ-активность в ФБС.

Следующим препаратом, предложенным для лечения нарушения поведения в ФБС, является мелатонин, причем количество побочных эффектов выгодно отличает его от клоназепама. Имеются работы, в которых сообщается об успешной терапии нарушения поведения в ФБС у пациентов с синуклеинопатией [9], нарушениями памяти и при СОАС [6]. В число дозозависимых побочных эффектов входят головная боль, утренняя сонливость и галлюцинации [9]. При полисомнографии на фоне лечения мелатонином отмечено снижение числа эпох ФБС без атонии [31], в отличие от клоназепама, при применении которого данные изменения не наблюдались [25].

Имеются данные о нарушении дофаминергической nigrostriatной системы у больных с идиопатической формой нарушения поведения в ФБС, выявленные с помощью ПЭТ [16] и спектроскопии [39]. В связи с этим были предприняты попытки терапии данной патологии агонистами D2/D3 дофаминовых рецепторов. Воздействие дофаминергических средств на структуру сна является дозозависимым (увеличение длительности фаз медленного и быстрого сна и, как следствие, развитие сонливости при терапии низкими дозами препаратов; сокращение продолжительности сна при применении высоких доз) [3, 10]. Прием агонистов D2/D3 дофаминовых рецепторов может нарушать цикл «сон — бодрствование» и приводить к развитию инсомнии, усугублению фрагментации сна. Существует множество противоречивых сообщений о влиянии прамипексола на нарушение сна при БП. По результатам отечественных исследований [3], на фоне терапии прамипексолом отмечено статистически значимое улучшение качества сна по самооценке пациентов с БП (уменьшение частоты нарушений засыпания, сокращение числа ночных пробуждений). При этом у больных наблюдалась умеренная сонливость.

В последнее время при терапии нарушений сна у больных БП особое внимание уделяется группе иАХЭ. Бесспорным является тот факт, что нарушение поведения

в ФБС возникает при повреждении ФБС-регулирующей холинергической системы [43]. В большом количестве работ доказана эффективность иАХЭ при нарушении поведения в ФБС у больных деменцией с тельцами Леви, болезнью Альцгеймера [29].

В связи с тем, что вышеперечисленные нарушения сна могут встречаться одновременно у одного пациента, необходимо назначение препарата, способного комплексно бороться с данной патологией. Терапия нарушений сна при БП с использованием иАХЭ предпочтительна в связи с полученными данными о положительных результатах применения галантамина у больных БП, осложненной гиперсомнией и деменцией [4].

Нарушение поведения в ФБС может сочетаться с когнитивными нарушениями или предшествовать их развитию. M. Vendette и соавт. в 2007 г. опубликовали результаты работы, в которой из 34 больных БП без деменции (срок болезни в среднем составлял 5 лет), у 18 больных с полисомнографическим подтверждением нарушения поведения в ФБС было получено значительно большее снижение вербальной памяти, зрительно-пространственной и исполнительной функций, чем у 16 больных без нарушения поведения в ФБС [40]. Позднее M. Marjón и соавт. в исследовании, включавшем 65 пациентов с БП, осложненной и не осложненной деменцией, подтвердили наличие нарушения поведения в ФБС у 77% больных с деменцией, в то время как у больных без деменции нарушение поведения в ФБС встречалось только в 27% случаев [24]. Кроме того, деменция развивалась у больных с нарушением поведения в ФБС в более раннем возрасте, чем у больных без данного нарушения.

В последнем проспективном исследовании 2012 г. R. Postuma и соавт. провели оценку состояния 42 больных БП, 27 из которых имели диагноз нарушения поведения в ФБС, подтвержденный на основании проведенного полисомнографического исследования [37]. Через 4 года у 48% пациентов с нарушением поведения в ФБС развилась деменция, в то время как у пациентов без данного нарушения деменция не развилась вовсе.

С учетом данных результатов, очевидно, что терапия нарушения поведения в ФБС должна проводиться именно с помощью иАХЭ.

В одной из последних статей приведены положительные результаты терапии нарушения поведения в ФБС при БП с помощью трансдермальной системы с ривастигмином [42]. Данное исследование было двойным слепым перекрестным, в него были включены 12 больных БП с подтвержденным нарушением поведения в ФБС. Терапия иАХЭ была назначена в связи с отсутствием эффекта от предшествующего лечения мелатонином и клоназепамом. Согласно данным полисомнографии, в результате трехнедельной терапии у пациентов

статистически значимо снизилась частота встречаемости эпох нарушения поведения в ФБС.

Ранее нами также было проведено исследование [2, 26, 27], целями которого являлись: оценка связи выраженности дневной сонливости и нарушений поведения в ФБС с выраженностью когнитивных расстройств и галлюцинаций при БП; сопоставление диагностической возможности опросников и полисомнографического исследования при нарушениях сна у пациентов с БП; оценка возможности терапии нарушения поведения в ФБС и повышенной дневной сонливости у больных БП с помощью капсул галантамина. Было выявлено, что степень выраженности нарушений сна коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений и наличием галлюцинаций. Установлена связь наличия нарушения поведения в ФБС с выраженностью когнитивных расстройств и галлюцинаций. На фоне применения галантамина наблюдались статистически значимое снижение выраженности дневной сонливости и нарушения поведения в ФБС, снижение фрагментации сна и улучшение качества сна.

Данные результаты могут объяснять общность патогенеза этих нарушений, связанную с вовлечением ацетилхолинергической системы мозга. Частая встречаемость нарушений сна у лиц с когнитивными расстройствами объясняется концепцией стадийности заболевания по теории H. Braak. Согласно этой теории, нарушения сна проявляются на второй патоморфологической стадии, при которой могут возникать нарушения в ацетилхолинергических педункулопонтинных ядрах. Указанные немоторные проявления могут быть предвестниками наступления третьей патогенетической стадии, которая проявляется двигательными нарушениями. На последующих стадиях развиваются когнитивные расстройства. Данная теория отражает ценность немоторных проявлений и необходимость их как можно более ранней диагностики.

На поздних стадиях БП одним из факторов, снижающих качество жизни пациентов и их приверженность к терапии, является частый прием большого количества препаратов. Назначение иАХЭ одновременно решает несколько проблем: обеспечивает коррекцию когнитивных расстройств, нарушений сна и снижает выраженность, а в некоторых случаях и полностью устраняет галлюцинации.

Заключение

Безусловно, причины развития нарушений сна при болезни Паркинсона во многом еще не ясны. В последние годы основное направление изучения болезни Паркинсона составляет поиск маркеров развития нейродегенеративного процесса и способов их предупреждения. В этом отношении дальнейшее исследование механизмов нарушений сна представляется наиболее перспективным.

Резюме

В статье представлен обзор литературы и приведены собственные данные, посвященные нарушениям сна при болезни Паркинсона. Отдельное внимание уделено таким нарушениям, как повышенная дневная сонливость и нарушение поведения в фазе быстрого сна. Рассмотрен вопрос о предикторной ценности данных нарушений в отношении нейродегенеративных заболеваний, а также о связи этой патологии с галлюцинациями и деменцией. Определены варианты терапии названных расстройств, в том числе при помощи ингибиторов ацетилхолинэстеразы.
Ключевые слова: болезнь Паркинсона (БП), нарушения сна, когнитивные нарушения, галлюцинации.

Summary

The authors review published works and provide their own data related to sleep disorders in patients with Parkinson's disease. They particularly focus on excessive daytime sleepiness and rapid-eye-movement sleep behavior disorder. They also analyze the predictive value of these disorders as possible markers of neurodegenerative diseases and their relationship to hallucinations and dementia. Treatment options are described for these sleep disorders, including acetylcholinesterase inhibitors.

Keywords: Parkinson's disease (PD), sleep disorders, cognitive disorders, hallucinations.

Литература

1. Литвиненко И. В. Атомоксетин положительно влияет на внимание, ходьбу и дневную сонливость у пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона / И. В. Литвиненко, А. А. Сахаровская, Е. В. Леонова // *Материалы Всерос. юбил. научн.-практ. конференции «Актуальные проблемы клинической неврологии»*. СПб., 2009. С. 32.
2. Литвиненко И. В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона / И. В. Литвиненко, И. В. Красаков, О. В. Тихомирова // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011. Т. 111. № 9. С. 37–42.
3. Нодель М. Р. Влияние терапии агонистом дофаминовых рецепторов Мирепексом (прамипексол) на нарушения сна при болезни Паркинсона // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2010. Т. 110. № 3. С. 42–47.
4. Эффективность и безопасность применения галантамина (Реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона / И. В. Литвиненко [и др.] // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2010. Т. 107. № 12. С. 21–29.
5. 'Idiopathic' rapid-eye-movement (REM) sleep behavior disorder is associated with future development of neurodegenerative disease / M. G. Hickey [et al.] // *Neurologist*. 2007. Vol. 13. № 2. P. 98–101.
6. Anderson K. N. Drug treatment of REM sleep behavior disorder: the use of drug therapies other than clonazepam / K. N. Anderson, J. M. Shneerson // *J. Clin. Sleep Med*. 2009. Vol. 5. N 3. P. 235–239.
7. Baumann C. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness — a narcolepsy-like disorder? // *J. Neurol*. 2005. Vol. 252. № 2. P. 139–145.
8. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD) / R. N. Aurora [et al.] // *J. Clin. Sleep Med*. 2010. Vol. 6. № 1. P. 85–95.
9. Boeve B. F. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients / B. F. Boeve, M. H. Silber, T. J. Ferman // *Sleep Med*. 2003. Vol. 4. № 4. P. 281–284.
10. Chauduri K. R. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment / K. R. Chauduri, A. H. Schapira // *Lancet Neurol*. 2009. Vol. 8. № 5. P. 464–474.
11. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia / C. H. Schenck [et al.] // *Sleep*. 1986. Vol. 9. № 2. P. 293–308.
12. Circadian expression of clock genes in human peripheral leukocytes / H. Fukuya [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2007. Vol. 354. № 4. P. 924–928.
13. Comella C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview // *Mov. Disord*. 2007. Vol. 22. Suppl. 17. P. S367–373.
14. Compta Y. Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia / Y. Compta, J. Santamaria, L. Ratti // *Brain*. 2009. Vol. 132. Pt. 12. P. 3308–3317.
15. Day J. Cholinergic activity in the rat hippocampus, cortex and striatum correlates with locomotor activity: an in vivo microdialysis study / J. Day, G. Damsma, H. Fibiger // *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1991. Vol. 38. № 4. P. 723–729.
16. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder / R. L. Albin [et al.] // *Neurology*. 2000. Vol. 55. № 9. P. 1410–1412.
17. Dibner C. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks / C. Dibner, U. Schibler, U. Albrecht // *Annu. Rev. Physiol*. 2010. Vol. 72. P. 517–549.
18. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock / R. V. Kondratov [et al.] // *Genes. Dev*. 2006. Vol. 20. № 14. P. 1868–1873.
19. Expression of clock genes *Per1* and *Bmal1* in total leukocytes in health and Parkinson's disease / Y. Cai [et al.] // *Eur. J. Neurol*. 2010. Vol. 17. № 4. P. 550–554.
20. Friedman J. H. Sleep disturbances and Parkinson's disease / J. H. Friedman, R. P. Millman // *CNS. Spectr*. 2008. Vol. 13. № 3. Suppl. 4. P. 12–17.
21. Hobson D. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group // *JAMA*. 2002. Vol. 287. № 4. P. 455–463.
22. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder / M. Uchiyama [et al.] // *Neurology*. 1995. Vol. 45. № 4. P. 709–712.
23. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
24. Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? / M. H. Marion [et al.] // *J. Neurol*. 2008. Vol. 255. № 2. P. 192–196.
25. Lapierre O. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: Development of a scoring method / O. Lapierre, J. Montplaisir // *Neurology*. 1992. Vol. 42. № 7. P. 1371–1374.
26. Litvinenko I. V. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease / I. V. Litvinenko, I. V. Krasakov, O. V. Tichomirova // *Parkinsonism and Related Disorders*. 2012. Vol. 18. Suppl. 2.
27. Litvinenko I. V. The role of the central cholinergic neurotransmitter system in sleep disorders in patients with Parkinson's disease / I. V. Litvinenko, I. V. Krasakov, O. V. Tichomirova // *Parkinsonism and Related Disorders*. 2012. Vol. 18. Suppl. 2.
28. Mahowald M. W. REM sleep parasomnias / M. W. Mahowald, C. H. Schenck // In: M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement (eds.). *Principles and practice of sleep medicine* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. P. 897–916.
29. Massironi G. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies / G. Massironi, S. Galluzzi, G. B. Frisoni // *Int. Psychogeriatr*. 2003. Vol. 15. № 4. P. 377–383.
30. Melatonin MT1 and MT2 receptor expression in Parkinson's disease / N. Adi [et al.] // *Med. Sci. Monit*. 2010. Vol. 16. № 2. P. BR61–67.
31. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder / N. Takeuchi [et al.] // *Psychiatr. Clin. Neurosci*. 2001. Vol. 55. № 3. P. 267–269.
32. Morrison A. R. The relationship of excessive exploratory behavior in wakefulness to paradoxical sleep without atonia / A. R. Morrison, G. L. Mann, J. C. Hendricks // *Sleep*. 1981. Vol. 4. № 3. P. 247–257.
33. Niederhofer H. Donepezil in the treatment of narcolepsy // *J. Clin. Sleep Med*. 2006. Vol. 2. № 1. P. 71–72.
34. Obstructive sleep apnea syndrome induced by clonazepam in a narcoleptic patient with REM-sleep-behavior disorder / A. Schuld [et al.] // *J. Sleep Res*. 1999. Vol. 8. № 4. P. 321–322.
35. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease / B. F. Boeve [et al.] // *Brain*. 2007. Vol. 130. № 11. P. 2770–2788.
36. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder / R. B. Postuma [et al.] // *Neurology*. 2009. Vol. 72. № 15. P. 1296–1300.
37. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: A prospective study / R. B. Postuma [et al.] // *Mov. Disord*. 2012. Feb 9.

38. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: comparison with Parkinson's disease and controls / I. Eisensehr [et al.] // *Brain*. 2000. Vol. 123. № 6. P. 1155–1160.
39. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: comparison with Parkinson's disease and controls / I. Eisensehr [et al.] // *Brain*. 2000. Vol. 123. № 6. P. 1155–1160.
40. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia / M. Vendette [et al.] // *Neurology*. 2007. Vol. 69. № 19. P. 1843–1849.
41. REM sleep behaviour disorder in Hong Kong Chinese: clinical outcome and gender comparison / Y. K. Wing [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008. Vol. 79. № 12. P. 1415–1416.
42. Rivastigmine as alternative treatment for refractory rem behavior disorder in Parkinson's disease / R. Di Giacopo [et al.] // *Mov. Disord*. 2012. Jan 30.
43. Rye D. B. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep // *Sleep*. 1997. Vol. 20. № 9. P. 757–788.
44. Schenck C. H. A polysomnographic, neurologic, psychiatric, and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients / C. H. Schenck, M. W. Mahowald // *Clev. Clin. J. Med*. 1990. Vol. 57. Suppl. P. S9–23.
45. Schenck C. H. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults / C. H. Schenck, M. W. Mahowald // *Am. J. Med*. 1996. Vol. 100. № 3. P. 333–337.
46. Sleep disturbances associated with Parkinson's disease / K. Suzuki [et al.] // *Parkinsons Dis*. 2011. Vol. 2011. Epub. 2011 Aug 17.
47. Weintraub D. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease / D. Weintraub, S. Mavandadi, E. Mamikonyan // *Neurology*. 2010. Vol. 75. № 5. P. 448–455. ■

Нарушения сна в общей медицинской практике

М. Г. Полуэктов, Я. И. Левин

Sleep Disorders in General Medical Practice

M. G. Poluektov, Ya. I. Levin

Диагностика и лечение нарушений сна на амбулаторном приеме врача-терапевта обычно начинаются и заканчиваются диалогом:

— А еще, доктор, я плохо сплю. — Ну ладно, я выпишу Вам успокоительное.

Расстройства сна оказываются «симптомом дверной ручки», о котором спрашивают в последнюю очередь и которому не уделяют достаточного внимания: врачу общей практики нужно прежде всего думать о лечении серьезных форм патологии, на оценку сна пациента в отведенные на прием 12–15 минут времени не остается.

Между тем в крупных эпидемиологических исследованиях показано, что нарушения сна, в частности инсомния, имеют существенные социальные последствия: при них в 2,5–4,5 раза увеличивается риск дорожно-транспортных происшествий, в 8 раз — несчастных случаев на производстве [14]. Согласно докладу, опубликованному в США в 1992 г., половина дорожно-транспортных происшествий случается из-за снижения реакции водителей, вызванного недосыпанием. Сонливость вследствие нарушения сна при сменном графике работы называется в ряду причин, повлекших техногенные катастрофы XX века: аварии на атомной станции Три-Майл-Айленд и Чернобыльской АЭС, взрыв космического корабля Челленджер.

В связи со снижением производительности труда или отсутствием работника на рабочем месте экономика недополучает значительное количество валового продукта: в Канаде эти потери оцениваются в 6,6 млрд канадских долларов, в США — в 63 млрд долларов США в год [8, 16].

Эти затраты и риски колоссальны, но далеки от нужд конкретного человека. Большую практическую значимость имеет изучение медицинских проблем, возникающих при расстройствах сна.

Риски для здоровья, связанные с расстройством сна (доказанные и предполагаемые):

- 1) влияние сокращенного времени сна на продолжительность жизни;
- 2) влияние ограничения времени сна или нарушения цикла «сон — бодрствование» на вероятность развития или утяжеления различных форм патологии;
- 3) специфические риски, обусловленные конкретной формой нарушения сна;
- 4) ятрогенные осложнения при неправильной коррекции нарушений сна.

Кроме того, нарушение сна может являться предиктором более тяжелых заболеваний.

Из расстройств сна наибольшее значение для врача общей практики, в силу частой встречаемости либо существенного влияния на состояние пациента и его окружения, имеют инсомния и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС).

Инсомния

Когда речь идет о нарушениях сна, обычно имеется в виду синдром инсомнии, или бессонница. Инсомния является самым частым поводом для обращения к врачу в связи с расстройством сна. Распространенность этого состояния в общей популяции оценивается в 6–10% в зависимости от критериев диагностики [14].

Инсомния представляет собой клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, которые развиваются несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляются различными нарушениями дневной деятельности. Последствия плохого ночного сна при инсомнии могут выражаться в виде усталости, нарушения внимания, сосредоточения или запо-