Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №10, с. 102–108
https://doi.org/10.17116/jnevro2022122101102

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 10, pp. 102–108
https://doi.org/10.17116/jnevro2022122101102

Факторы, влияющие на степень императивности дневных засыпаний при болезни Паркинсона

© М.Р. НОДЕЛЬ[1, 2], К.В. ШЕВЦОВА[1], Г.В. КОВРОВ[3]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;
[2]Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации «Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Уточнить клинико-физиологические особенности пациентов с разным характером неожиданных засыпаний (НЗ) для определения факторов, влияющих на степень императивности дневных засыпаний.

Материал и методы. Обследованы 32 пациента с НЗ (из них 17 мужчин и 15 женщин, средний возраст 66,5±7,8 года, длительность болезни Паркинсона (БП) 9,2±4,3 года, стадия БП по Хен и Яру 2,6±0,5), получавших комбинированную дофаминергическую терапию препаратом леводопы и агонистом дофамина. Применялись унифицированная шкала БП, дневник периода бодрствования, шкала сонливости Эпворта (ШСЭ), шкала оценки сна при БП (ШОСБП), шкала оценки когнитивных нарушений при БП, опросники депрессии Бека, тревоги Спилбергера, шкала оценки апатии, тест на оценку внимания Струпа. Проведены видео-полисомнография (ВПСГ) ночного сна, множественный тест латенции сна (МТЛС).

Результаты. У 36% больных НЗ возникали без ощущения сонливости (НЗ-С), у 64% больных с НЗ перед засыпанием отмечалось кратковременное появление сонливости (НЗ+С) с разной степенью императивности засыпаний. Пациенты группы (НЗ-С) достоверно отличались от пациентов группы (НЗ+С) меньшей выраженностью нарушений повседневной активности (УШОБП, раздел 2), меньшей субъективной и объективной тяжестью нарушений ночного сна (большим значением суммарного балла ШОСБП, большей длительностью 3-й стадии сна, фазы сна с БДГ), меньшей выраженностью сонливости по ШСЭ и апатии ($p<0,05$). Пациенты в группе НЗ+С с низкой способностью сопротивляться наступлению НЗ (<5 мин) отличались от пациентов НЗ+С большей устойчивостью к началу засыпаний, большей степенью нарушений повседневной активности (УШОБП, раздел 2), более короткими латентными периодами 1-й, 3-й стадий, меньшей длительностью 1-й стадии ночного сна; большей выраженностью тревоги, депрессии, нарушения внимания ($p<0,05$). Синдром нарколептическиподобных засыпаний (СНПЗ) выявлен у 9 (28%) пациентов с НЗ, без разницы представленности в группах НЗ+С и НЗ-С.

Заключение. НЗ у пациентов без дневной сонливости являются самостоятельным проявлением БП. на степень императивности НЗ у пациентов с НЗ и ДС влияют тяжесть нарушений повседневной активности, выраженность тревоги, депрессии, нарушения внимания.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, дневная сонливость, неожиданные засыпания.*

Информация об авторах:
Нодель М.Р. — https://orcid.org/0000-0003-2511-5560
Шевцова К.В. — https://orcid.org/0000-0002-9228-5108
Ковров Г.В. — https://orcid.org/0000-0002-3564-6798
Автор, ответственный за переписку: Шевцова К.В. — e-mail: dr.kseniya.shevtsova@gmail.com

Как цитировать:
Нодель М.Р., Шевцова К.В., Ковров Г.В. Факторы, влияющие на степень императивности дневных засыпаний при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):102–108. https://doi.org/10.17116/jnevro2022122101102

The factors impact on the urgent daytime sleepiness degree in the Parkinson's disease

© M.R. NODEL[1, 2], K.V. SHEVTSOVA[1], G.V. KOVROV[3]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[2]Russian Gerontological Scientific and Clinical Center. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[3]State Scientific Center of the Russian Federation. Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

One of the main manifestations of excessive daytime sleepiness (EDS) among patients with Parkinson's disease is sudden-onset sleep (SOS). The SOS episodes could dramatically increase the traumatic ratio among those patients. The factors of SOS among PD patients are not well understood.

Objective. Describe the clinical and physiological features of patients with different types of SOS for detection of influencing factors of urgent EDS.
Material and methods. 32 patients SOS positive (17 female) were included. The median age was 66.5±7.8; the median PD duration was 9.2±4.3 years (2.66±0.5 Hoehn—Yahr). The patients received the levodopa — dopamine receptors agonist combined medications. Moreover, the Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS parts II, III in an «on» state of dopaminergic medication), the diary of the assessment of the waking period, the Epworth Sleepiness Scale, the Parkinson Disease Sleep Scale I (PDSS I), the Scales for Outcomes of Parkinson's disease-Cognition (SCOPA-Cog), the Beck Depression Inventory, the State-Trait Anxiety Inventory, the Apathy Scale, the Stroop test, objective sleep-wake assessment: standard nocturnal video-polysomnography (PSG), multiple sleep latency tests (MSLT) were used. Besides, we compare patients' clinical and neuropsychological characteristics (especially EDS sense) before the SOS.
Results. 36% of patients describe the SOS without preexisting sleepiness (group 1). The short-time period of sleepiness notes approximately 64% SOS patients before the sleeping period (group 2). Group 1 has the less prominent activity of daily living compared to group 2. Moreover, group 1 patients have significantly lower subjective and objective severity of night sleep disorders (higher total score value of SOS BP, longer 3rd stage of sleep duration), lesser severity of the Epworth and apathy scale ($p<0.05$). The group 2 patients with a low ability to resist the onset of SOS (less than 5 minutes) differed from patients with greater resistance. Firstly, by a greater degree of disturbances in daily activities (ASOBP, section 2), shorter latent periods 1, 3 stages, shorter duration of 1 stage of night sleep; more prominent anxiety, depression and impaired attention ($p<0.05$). The narcoleptic-like falling asleep syndrome was diagnosed in 9 (28%) cases with SOS, without significant difference between the groups.
Conclusion. SOS among patients without EDS are an independent manifestation of PD. The degree of SOS urgency is affected by the severity of the activity of daily living, anxiety, depression, and attention disorders.

Keywords: *Parkinson's' Disease, excessive daytime sleepiness, sleep attacks, unintended sleep episodes.*

Information about the authors:
Nodel M.R. — https://orcid.org/0000-0003-2511-5560
Shevtsova K.V. — https://orcid.org/0000-0002-9228-5108
Kovrov G.V. — https://orcid.org/0000-0002-3564-6798
Corresponding author: Shevtsova K.V. — e-mail: dr.kseniya.shevtsova@gmail.com

To cite this article:
Nodel MR, Shevtsova KV, Kovrov GV. The factors impact on the urgent daytime sleepiness degree in the Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):102–108. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro2022122101102

Короткие неожиданные засыпания (НЗ) являются одним из наиболее дезадаптирующих и трудных для терапии проявлений болезни Паркинсона (БП). В клинической практике значимость НЗ часто недооценивается, тем не менее непредвиденный и непреодолимый характер засыпаний повышает вероятность бытового травматизма, инцидентов при вождении автомобиля [1—3]. НЗ при БП, по данным разных исследований, встречаются у 5—31% пациентов [4, 5]. Описываются случаи возникновения НЗ на ранних стадиях БП до начала лечения, однако в основном они встречаются на развернутых стадиях болезни у пациентов, получающих дофаминергическую терапию [6].

НЗ длительностью 2—5 мин чаще возникают во время отдыха (чтения, поездок в транспорте). Однако они могут появляться и в ситуациях, требующих поддержания активного внимания (во время приема пищи, беседы, при вождении автомобиля). НЗ могут наступать при отсутствии ощущения сонливости [7]. У ряда пациентов за несколько секунд или минут до наступления НЗ может появляться или усиливаться имеющаяся в течение дня сонливость. Однако и в случае осознания нарастания сонливости пациенты, как правило, не могут ее перебороть и засыпают. Вопрос о взаимоотношении НЗ и повышенной дневной сонливости (ДС) является предметом дискуссий.

В качестве основных факторов, связанных с возникновением НЗ, рассматривался прием агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) [8, 9]. Проблема НЗ у пациентов с БП стала активно обсуждаться в период внедрения в клиническую практику неэрголиновых АДР в конце 90-х годов прошлого столетия. S. Frucht и соавт. [3] описали эпизоды засыпаний за рулем у пациентов, принимавших прамипексол или ропинирол. Однако в ряде последующих исследований тесная связь между терапией АДР и засыпаниями не была подтверждена [10, 11]. В настоящее время ведущая роль в развитии НЗ отводится суммарной суточной дозе дофаминергических препаратов [12, 13].

Имеются данные об общих механизмах возникновения НЗ при БП и нарколепсии вследствие дегенерации орексиновых нейронов гипоталамуса [14, 15]. Однако вариабельность результатов при сопоставлении степени выраженности сонливости и концентрации орексина в цереброспинальной жидкости требует уточнения роли орексиновой дисфункции в развитии НЗ у пациентов с БП [16, 17].

Факторы, влияющие на степень императивности НЗ при БП, изучены недостаточно. Вопросы неоднородности НЗ у пациентов с БП по степени их пароксизмальности, выраженности ДС, нарушений ночного сна, нейропсихиатрических проявлений требуют уточнения.

Цель исследования — уточнить клинико-физиологические особенности пациентов с разным характером НЗ для определения факторов, влияющих на степень императивности дневных засыпаний.

Материал и методы

В исследование включены 32 пациента, 17 мужчин и 15 женщин в возрасте от 47 до 79 лет (средний — 66,5±7,8 года) с акинетико-ригидной формой БП на 2 и 3-й стадиях по шкале Хен и Яра, длительность БП 9,2±4,3 года, стадия БП по Хен и Яру 2,6±0,5 года.

Критерии включения: жалобы на ДС, отсутствие деменции, ортостатической и/или постпрандиальной гипотензии; стабильная комбинированная дофаминергическая терапия — препараты леводопы (леводопа/карбидопа, леводопа/бензеразид) и АДР — прамипексол, ропинирол, пирибедил в течение как минимум 2 мес. Среднесуточная доза леводопы составляла 579,7±169 мг, суммарная эквивалентная доза леводопы (СЭД), рассчитанная по C. Tomlison и соавт. [18], — 902,7±258 мг.

Применялись унифицированная шкала оценки БП (УШОБП) (разделы 2 — «Повседневная активность», 3 — «Двигательные функции») [19]. Субъективная оценка нарушений сна и бодрствования осуществлялась с помощью шкалы оценки сна при БП (ШОСБП), представляющей собой визуально-аналоговую шкалу (от 0 до 10) из 15 вопросов: большему значению ШОСБП соответствует меньшая тяжесть нарушения сна [20], шкала сонливости Эпворт (ШСЭ): суммарный балл от 5 до 10 соответствует легкой сонливости, 11—15 баллов — умеренной ДС, 16—24 балла — выраженной ДС [21]. Всем пациентам было проведено обследование с применением шкалы оценки когнитивных нарушений при БП (ШОКНБП) [22], опросника депрессии Бека [23], опросника тревоги Спилбергера—Ханина [24], шкалы оценки апатии [25], теста оценки внимания Струпа [26].

Для оценки ДС и НЗ применяли оригинальный дневник самооценки больными периода бодрствования. Пациенты отмечали наличие ощущения сонливости в течение дня, эпизодов дневного сна и их длительность; частоту и время возникновения НЗ, наличие или отсутствие сонливости до засыпания; продолжительность периода от появления или усиления сонливости до засыпания. В дневнике ежечасно отмечалась повседневная деятельность пациента с описанием состояния, на фоне которого развивались НЗ; фиксировалось время приема дофаминергических препаратов. Полученная от пациентов информация уточнялась у родственников.

Всем больным выполнена стандартная ночная видеополисомнография (ВПСГ). ВПСГ проводилась с регистрацией электроэнцефалограммы, электроокулограммы, электромиограммы мышц диафрагмы рта, электрокардиограммы, электропневмограммы. Проводился множественный тест латенции сна (МТЛС). Он состоял из четырех 20-минутных дневных ВПСГ-исследований, повторявшихся через 2-часовые интервалы (первое исследование выполнялось через 2 ч после пробуждения).

Тяжесть ДС определялась следующим образом: засыпание в течение <10 мин (латентный период начала сна, или латенция сна) при проведении МТЛС соответствовало легкой сонливости, латенция сна <8 мин — умеренной сонливости, латенция сна <5 мин — тяжелой степени сонливости [27]. Оценивались фазы и стадии ночного сна, индекс эффективности сна — ИЭС (отношение длительности сна к времени регистрации ВПСГ), индекс апноэ/гипопноэ — ИАГ (среднее количество респираторных событий).Выделялся синдром нарколептическиподобных засыпаний (СНПЗ), характеризующийся наличием как минимум 2-дневных засыпаний, с латенцией <5 мин, начинающихся с фазы сна с быстрыми движениями глаз (ФСБДГ). Расшифровка ночной ВПСГ и оценка сонливости по МТЛС производились согласно общепринятым рекомендациям [28]. Исследование одобрено Локальным комитетом по этике. Всеми пациентами заполнялись формы согласия участия в исследовании.

Статистическая обработка выполнена в пакете Statistica 10. Описательные методы включали вычисление среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M\pm SD$); абсолютных значений (n) и процентного соотношения величин (%). Оценка значимости межгрупповых различий проводилась с использованием критерия Манна—Уитни, критерия χ^2 Пирсона, оценка связи между показателями — с использованием корреляционных матриц Спирмена. Для оценки различия средней межгрупповой дисперсии применялся критерий Фишера. Статистически значимые различия определялись при 0,95 уровне вероятности безошибочного суждения или $p<0,05$.

Результаты

У 22 пациентов, помимо ДС, отмечались НЗ, из них у 8 (36%) больных НЗ возникали без ощущения сонливости перед засыпанием (НЗ-С), у 14 (64%) больных с НЗ перед засыпанием отмечалось кратковременное появление сонливости (НЗ+С).

Приводим клинический пример дезадаптирующих НЗ с кратковременным усилением ДС перед засыпаниями.

Пациентка *А.*, 69 лет, длительность БП 9 лет, 3-я стадия по Хен и Яру, СЭД 850 мг, ДС по ШСЭ 17 баллов (выраженная), среднее время дневного засыпания по МТЛС 13,5 мин, наличие СНПЗ, ИЭС 81%, шкала депрессии Бека 50 баллов (выраженная депрессия), шкала апатии 17 баллов (клинически значимая), тест Спилбергера: личностная тревожность 61 балл (высокая), реактивная — 66 баллов (высокая). По словам пациентки: «Мне всегда хочется днем спать. Нередко бывают случаи непреодолимой сонливости, и мне кажется, что я вот-вот упаду, где бы ни находилась. Засыпания могут возникнуть в течение дня в любой момент, даже когда я разговариваю с мужем, иногда за обедом над тарелкой. Иногда мужу приходится стаскивать с меня ботинки и пальто после возвращения с прогулки, в то время как я сразу после возвращения домой валюсь на кровать и засыпаю».

Пациенты с НЗ-С достоверно отличались от больных с НЗ+С меньшей тяжестью нарушений ночного сна по суммарному баллу ШОСБП, большей длительностью 3-й стадии сна, ФСБДГ. У пациентов, ощущавших появление сонливости или нарастание уже имеющейся ДС перед НЗ, отмечались более выраженные нарушения повседневной активности (УШОБП, раздел 2), тяжесть ДС по ШСЭ, апатии, более длительный латентный период ФСБДГ**(табл. 1).**

Пациенты, ощущавшие нарастание сонливости перед засыпаниями, могли «сопротивляться» засыпанию, по субъективной оценке, от 2 до 10 мин. Пациенты, у которых засыпания наступали императивно через 5 мин и менее от появления сонливости, отличались от больных с более длительной возможностью сопротивления засыпаниям, большей степенью нарушений повседневной активности по УШОБП, раздел 2, более короткими латентными периодами 1 и 3-й стадий ночного сна, меньшей длительностью 1-й стадии сна; большей выраженностью тревоги и депрессии, нарушением внимания **(табл. 2).**

СНПЗ по результатам МТЛС выявлен у 9 (28%) пациентов. Из них пять пациентов активно предъявляли жалобы на непреодолимое чувство сонливости с последующим засыпанием, у четырех больных НЗ возникали без ДС и были выявлены при активном расспросе с уточнением информации у родственников. Связи между возникнове-

Таблица 1. **Сравнение пациентов с НЗ в зависимости от наличия субъективной сонливости перед засыпанием**
Table 1. **The comparison of patients with SOS depending on the presence of subjective daytime sleepiness before falling asleep**

Показатель	Группа пациентов НЗ-С (*n*=8)	Группа пациентов НЗ+С (*n*=14)
Возраст, годы	66,6±8,5	68,5±4,7
Длительность БП, годы	7,8±2,5	11,2±5*
Стадия по Хен и Яру	2,4±0,5	2,7±0,5
СЭД, мг	934±245,7	978±288,1
УШОБП, раздел 2, баллы	10,9±4,8*	15,5±3,6*
ШСЭ, баллы	8±2,2*	14±5,7
Среднее значение латенции дневных засыпаний, мин	9,6±5,9	7,1±5,8
ШОСБП, баллы	103,3±13,7*	77,6±21,4
ИЭС, %	74,8±8,7	66,4±18,2
Общее время сна, мин	357,6±41,1	304±87,6*
Латентный период ФСБДГ, мин	107,1±82,9*	156,8±81,3
Бодрствование в течение ночной ВПСГ, %	21,2±8,3	27,5±16,7
стадия 1	8,4±4,5	13,3±9,2
стадия 2	44,3±7,5	43,5±16,1
стадия 3	10,5±8,6	7,8±8,2
Длительность 3-й стадии сна, мин	65,9±48,3*	30,2±31,9
ФСБДГ, %	15,5±4,9	10,8±7,2*
Длительность ФСБДГ, мин	70,5±22,3*	40,7±26,2
СНП-БДГ, *n* (%)	5 (23)	9 (41)
ИАГ, эпизодов в 1 ч	11±7,3	12,4±11
Число пациентов с СОАС, *n*	3	6
Депрессия по шкале Бека, баллы	19,4±11,6	18±5,1
Апатия, баллы	9,1±3,9*	13,2±4,2

Примечание. * — $p<0,05$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с НЗ-С и НЗ+С; СОАС — синдром обструктивного апноэ сна; СНП-БДГ — синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз.
Note. * — $p<0.05$ — the statistical significance of differences between groups of patients with SOS and patients without subjective daytime sleepiness; OSAS — obstructive sleep apnea syndrome; RBD- syndrome — rapid eye movement sleep behavior disorder.

нием СНПЗ и временем проведения сеанса МТЛС не выявлено. У пациентов с СНПЗ чаще выявлялась парасомния-СНП-БДГ (у 8,25% против 6,19% у пациентов без СНПЗ, p=0,05). СОАС выявлен у 9 пациентов, ИАГ без межгрупповых различий. Статистически значимых различий выраженности сонливости по МТЛС в зависимости от наличия СОАС выявлено не было.

Обсуждение

В результате проведенной работы уточнены клинико-электрофизиологические особенности пациентов с НЗ при БП с учетом степени императивности («неожиданности, непредсказуемости») засыпаний. Вопрос о субъективных и объективных факторах, влияющих на субъективное восприятие пациентами сонливости перед засыпанием, является одним из дискуссионных. В частности, ранее обсуждался феномен амнезии сна и выдвигалось предположение, что амнезируется предшествующая НЗ сонливость [29].

Около $^1/_3$ пациентов с НЗ не ощущали сонливости перед наступлением эпизодов дневного сна. Эти данные сопоставимы с результатами ряда других исследователей. Так, согласно недавнему исследованию P. Bargiotas и соавт. [30], около $^1/_4$ пациентов с НЗ не ощущали сонливости перед наступлением засыпания.

Уточнены взаимоотношения НЗ с ДС, расстройствами ночного сна, нарушением повседневной активности. Появление или нарастание сонливости перед НЗ отмечалось в основном у пациентов с сочетанием засыпаний и перманентной ДС, о чем свидетельствует ее более высокая оценка по шкале ШСЭ. У этих больных выявлена также большая тяжесть нарушений ночного сна (статистически достоверное сокращение продолжительности глубокого сна, латентного периода ФСБДГ и ее длительности), что свидетельствует о влиянии расстройств ночного сна на самооценку ДС, в том числе перед НЗ. на вероятную связь между скоростью засыпания ночью и степенью императивности НЗ (сочетанных с усилением сонливости) указывает обнаруженный факт сокращения латенции и длительности 1-й стадии сна у пациентов с непродолжительной «устойчивостью» (<5 мин после появления сонливости) к дневному засыпанию на фоне нарастающей сонливости.

Полученные данные соответствуют результатам работы S. Phattanarudee и соавт. [31], основанной на клинических методах оценки сна и бодрствования, о большей тяжести нарушений ночного сна у пациентов с сочетанием НЗ и повышенной ДС по ШСЭ. Таким образом, мнение ряда исследователей, работавших в направлении изучения сонливости при БП, в частности I. Arnulf и соавт. и I. Shpirer и соавт. [32, 33], о том, что нарушения ночного сна не являются определяющими в проявлении разных клинических форм сонливости, более актуально в отношении НЗ, возникающих без ощущения сонливости.

Меньшая тяжесть нарушений ночного сна у пациентов с НЗ-С, вероятно, может являться аргументом в пользу патофизиологической самостоятельности данного ва-

Таблица 2. **Сравнение пациентов с НЗ по степени субъективной императивности засыпаний (длительности периода от появления сонливости до засыпания)**

Table 2. **The comparison of patients with SOS according to the degree of subjective imperativeness of falling asleep (the duration of the period from the appearance of sleepiness to falling asleep)**

Показатель	Длительность сонливости перед засыпаниями <5 мин (n=6)	Длительность сонливости перед засыпаниями >5 мин (n=8)
Возраст, годы	68,3±5,4	68,8±3,4
Длительность БП, годы	12,6±4,6	10,8±6,3
Стадия по Хен и Яру	3±0	2,6±0,5
СЭД, мг	1124,5±281,8	849±279
УШОБП, раздел 2, баллы	16,6 ±0,8*	13±1,9
ШСЭ, баллы	18,3±4,5	13,4±2,3
ШОСБП, баллы	78,5±27,9	81±10,4
Среднее значение латенции дневных засыпаний, мин	5,1±4,3	5,5±4,4
ИЭС, %	62,8±14,6	68,5±2,8
Латентный период 1-й стадии сна, мин	5,5±3,6*	13,7±7,1
Латентный период 3-й стадии сна, мин	31,8±37,4*	81,2±36,7
Общее время сна, мин	301,8±73,1	317,7±118,0
Бодрствование в течение ночной ВПСГ, %	21,2±8,3	27,5±16,7
стадия 1	9,5±8,5*	15,8±11
стадия 2	45,7±13,2	41,5±23,4
стадия 3	6,2±6,4	8,7±9,7
Стадия сна с БДГ, %	10,7±6,7	10,6±7,2
СНП-БДГ, n (%)	5 (45)	3 (27)
ИАГ	4,8±0	13,3±13,3
Число пациентов с СОАС, n	2	4
Тревожность реактивная по опроснику Спилбергера—Ханина, баллы	55,5±10,7*	40,4±8,4
Депрессия по шкале Бека, баллы	24,8±14*	11±2,5
Оценка внимания по тесту Струпа, с	21,4±3,3*	17,7±1,4

Примечание. * — p<0,05 — статистически значимые различия между группами.
Note. * — p<0.05 — the significance of differences between groups.

рианта засыпаний с более значимым вкладом первичных орексин-обусловленных механизмов в их формирование. Уточняются генетические механизмы НЗ при БП. Вызывают интерес результаты исследования, показавшего ассоциацию между полиморфизмом гена-предшественника орексина и внезапными засыпаниями без ощущения сонливости у пациентов с БП [34]. Ранее нами отмечалась возможность возникновения засыпаний у пациентов без ДС (на фоне значений по ШСЭ 3—7 баллов) и предполагались качественные отличия НЗ от ДС [1].

Нами не было выявлено значимой связи между проявлениями НЗ и СОАС, что, однако, может объясняться малочисленностью наблюдений. Ранее нами отмечалось повышение ИАГ без существенных отличий в группах с наличием или отсутствием НЗ [35]. Вопрос о влиянии СОАС на проявления сонливости является одним из дискуссионных. В исследовании S. Phattanarudee и соавт. [31] показана ассоциация СОАС с НЗ. Результаты нашей работы согласуются с мнением других исследователей [36—38] о второстепенной роли СОАС в проявлении гиперсомнии у пациентов с БП.

Пациенты с НЗ в сочетании с ДС отличались бóльшей выраженностью апатии, депрессии, снижения внимания, что может быть обусловлено общими механизмами ДС и этих нарушений — большей степенью дисфункции восходящей активирующей системы (восходящих моноаминергических, холинергических систем, участвующих в поддержании бодрствования). Дисфункция этих систем связана с дегенерацией при БП дофаминергического ядра покрышки ствола мозга, ядра Мейнерта, педункулопонтинного ядра, ядра шва, голубоватого пятна [7, 14, 39]. Вероятно, депрессия и апатия могут дополнительно усиливать субъективное ощущение сонливости [40, 41]. Полагаем, что появление ДС перед НЗ отражает большую тяжесть двигательных и нейропсихиатрических проявлений БП.

Показана относительная неоднородность НЗ по МТЛС. Учитывая начало эпизодов дневного сна с ФСБДГ в соответствии с критериями СНПЗ у 28% пациентов с НЗ, обсуждается клиническое и электрофизиологическое сходство с засыпаниями при нарколепсии II типа (без каталексии). Степень предшествующей НЗ сонливости у данных пациентов была различной. Критериям СНПЗ соответствовали как пациенты с «классическим» для нарколепсии непреодолимым чувством сонливости с последующим засыпанием, так и в отдельных случаях — с «неосознанными» НЗ без сонливости.

Результаты подтвердили связь НЗ с парасомнией — СНП-БДГ. По данным наших предыдущих работ и работ других исследователей, ранее уже обсуждалась более короткая латенция засыпания по МТЛС с развитием сонливости, по данным собственного наблюдательного клинического исследования: у пациентов с вероятным СНП-БДГ отмечались более частые НЗ (в отличие от пациентов без парасомнии) через 2,5 года наблюдения [42, 43].

Таким образом, с учетом электрофизиологической гетерогенности НЗ для их диагностики требуются подробный сбор анамнеза и анализ особенностей периода бодрствования. С учетом возможности развития НЗ без ДС, полагаем, что ШСЭ в данном случае не является оптимальным диагностическим инструментом. Необходимо проведение тщательного опроса по возможности близких или ухаживающего персонала. Проведение МТЛС и ВПСГ может быть целесообразным при диагностических сложностях в отношении НЗ у пациентов, деятельность которых связана с потенциально опасными работами, требующими поддержки активного внимания.

Обнаруженная связь степени императивности НЗ (у пациентов с НЗ и ДС) с тяжестью нарушений повседневной активности, тревоги, депрессии, снижения внимания, полагаем, имеет практическое значение. Каждому пациенту с НЗ требуется коррекция дофаминергической терапии, проведение двигательной реабилитации с целью повышения двигательной активности. При диагностике НЗ необходима оценка наличия и тяжести аффективных нарушений с назначением при наличии депрессии и тревоги антидепрессантов — селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Для повышения уровня внимания показаны когнитивный тренинг, когнитивная активация; в случае тяжелого когнитивного расстройства — назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Заключение

Таким образом, проведенная работа позволила уточнить факторы, влияющие на степень императивности НЗ, некоторые дискуссионные аспекты взаимоотношений НЗ и ДС, нарушений ночного сна, а также оценить информативность дополнительных методов в оценке особенностей НЗ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нодель М.Р., Яхно Н.Н., Украинцева Ю.В. Гиперсомния при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2014;19(6):9-16.
Nodel MR, Yakhno NN, Ukraintseva UV. Hypersomnia in Parkison's disease. *Neurological Journal*. 2014;19(6):9-16. (In Russ.).
2. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefi in parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord*. 1999;14(6):922-927.
3. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*. 1999;52(9):1908-19100.
4. De Cock VC, Vidailhet M, Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:b254-66.
5. Ghorayeb I, Loundou A, Auquier P, et al. A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. *Mov Disord*. 2007;22:1567-1572.
https://doi.org/10.1002/mds.21541
6. Abbott R, Ross G, White I. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of parkinson's disease. *Neurology*. 2005;65:1442-1446.
7. Rye DB. Two faces of Eve: dopamine modulations of wakefulness and sleep. *Neurology*. 2004;64:2-7.
8. Razmy A, Lang AE, Shapiro CM. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with parkinsons disease treated with ergot vs non ergot dopamine agonists. *Arch Neurol*. 2004;61:97-102.
9. Ondo WG, Dat. Vuong K, Khan H, et al. Daytime sleepiness and other sleep disorders in parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:1392-1396.
10. Salawu F, Olokoba A. Excessive Daytime Sleepiness and Unintended Sleep Episodes Associated with Parkinson's Disease. *Oman Med J*. 2015;30(1):3-10.
11. Rye DB. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6(2):169-176.
12. Baumann C, Ferini-Strambi L, Waldvogel D. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness-a narcolepsy-like disorder? *J Neurol*. 2005;252(2):139-145.
13. Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, et al. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *European Journal of Neurology*. 2005;12(3):199-207.
14. Ковальзон В.М., Завалко И.М. Нейрохимия цикла бодрствование-сон и болезнь Паркинсона. *Нейрохимия*. 2013;30(3):193-206.
Kovalzon VM, Zavalko IM. Neurochemistry of the wakefulness-sleep cycle and Parkinson's disease. Neurochemistry.2013;30(3):193-206. (In Russ.).
15. Thannickal TC, Lai YY, Seigel JM, et al. Hipocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007;130:1577-1595.
16. Wienecke M, Werth E, Poryazova R, et al. Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness? *Sleep Res*. 2012;21(6):710-717.
17. Poryazova R, Benninger D, Waldvogel D, et al. Excessive daytime sleepiness in parkinson's disease: characteristics and determinants. *European Neurology*. 2010;63(3):129-135.
18. Tomlison CL, Stove R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency. *Movement disorders*. 2010;86(7):2649-2653.
19. Fahn S, Elton RL. *UPDRS Development Committee. Unifid 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, N.J.: Macmillan; 1987;153-163.
20. Chaudhuri KR, Pal S, Di Marco A, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(6):629-635.
21. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
22. Marinus J, Visser M, Martínez-Martín P, et al. A short psychosocial questionnaire for patients with Parkinson's disease: the SCOPA-PS *J Clin Epidemiol*. 2003;56(1):61-67.
23. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. 1996;67(3):588-597.
24. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, et al. 1983. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
25. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci Spring.* 1992;4(2):134-139.
26. Van der Elst W, Van Boxtel MP, Van Breukelen GJ, et al. The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment*. 2006;13(1):62-79.
27. Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. 2005;28(1)113-121.
28. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, et al. American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications*. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
29. Kotschet K, Johnson W, McGregor S, et al. Daytime sleep in Parkinson's disease measure by episodes of immobility. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(6):578-583.
30. Bargiotas P, Bargiotas I, Debove I, et al. Sleep apnea syndrome and subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2021;86:106-112.
31. Phattanarudee S, Sangthong S, Bhidayasiri R. *Association between Sleep Disturbances and Daytime Somnolence in Parkinson's Disease Eur Neurol*. 2018;80(5-6):268-276.

32. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*. 2002;58(7):1019-1024.

33. Shpirer I, Miniovitz A, Klein C, et al. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov Disord*. 2006;21(9):1432-1438.

34. Rissling I, Körner Y, Geller F, et al. Preprohypocretin polymorphisms in Parkinson disease patients reporting «sleep attacks». *Sleep*. 2005;28(7):871-875.

35. Нодель М.Р., Шевцова К.В., Ковров Г.В., Яхно Н.Н. Неожиданные засыпания у пациентов с болезнью Паркинсона. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):62-68.
Nodel MR, Shevtsova KV, Kovrov GV, Yakhno NN. Unexpected falling asleep in patients with Parkinson's disease. *Russian Neurological Journal*. 2022;27(1):62-68. (In Russ.).

36. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*. 2002;58(7):1019-1024.

37. Tavora DG, de Bruin VM, Lopes Gama R, et al. The nature of excessive sleepiness and sudden sleep onset in Parkinson's disease. *Sleep Sci*. 2014;7(1):13-18.

38. Buskova J, Klempır J, Majerova V, et al. Sleep disturbances in untreated Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2011;258(12):2254-2259.

39. Thobois S, Prange S, Sgambato-FaureV, et al. Imaging the Etiology of Apathy, Anxiety, and Depression in Parkinson's Disease: Implication for Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;18;17(10):76.

40. Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический Журнал*. 2015;20(1):20-27.
Nodel MR. The influence of neuropsychiatric disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Neurological Journal*. 2015;20(1):20-27. (In Russ.).

41. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Апатия при болезни Паркинсона. *Неврологический Журнал*. 2014;1:9-15.
Nodel MR, Yakhno NN. Apathy in Parkinson's disease. *Neurological Journal*. 2014;1:9-15. (In Russ.).

42. Нодель М.Р., Яхно Н.Н., Украинцева Ю.В. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2015;20(6):28-34.
Nodel MR, Yakhno NN, Ukraintseva UV. REM sleep behavior disorder in Parkison's disease. *Neurological Journal*. 2015;20(6):28-34. (In Russ.).

43. Нодель М.Р., Шевцова К.В., Ковров Г.В., Яхно Н.Н. Нарушения ночного сна у пациентов с дневной сонливостью при болезни Паркинсона. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*. 2018;10(4):23-29.
Nodel MR, Shevtsova KV, Kovrov GV, Yakhno NN. Night sleep disorders in patients with daytime sleepiness in the disease Parkinson's disease. *Neurology. Neuropsychiatry. Psychosomatics.* 2018;10(4):23-29. (In Russ.).

Поступила 28.03.2022
Received 28.03.2022
Принята к печати 27.04.2022
Accepted 27.04.2022