

**ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
И РАССТРОЙСТВ НОЧНОГО СНА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА**

**Гульнара Наилевна Ахмадеева^{1,3}, Гульназ Наиловна Таяупова¹, Рим Валеевич Магжанов²,
Азамат Рамзович Байтимеров², Ирина Михайловна Хидиятова³**

¹Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова,
г. Уфа, 450005, ул. Достоевского, д. 132, e-mail: nevrolog.ufa@gmail.com,

²Башкирский государственный медицинский университет, кафедра неврологии с курсами
нейрохирургии и медицинской генетики, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,

³Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН,
450054 г. Уфа, проспект Октября, д. 71

Реферат. Изучены особенности когнитивных нарушений и расстройств ночного сна у пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от пола, клинической формы, возраста манифестации, длительности заболевания и степени двигательных нарушений. Установлено, что когнитивные нарушения и расстройства ночного сна не только усиливаются с течением заболевания, но и находятся в тесной взаимосвязи между собой. Степень двигательных нарушений взаимосвязана с расстройствами сна только у мужчин. Помимо этого выявлено, что когнитивный дефицит, как и нарушения сна, не зависят от пола, клинической формы БП и возраста манифестации заболевания.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, когнитивные нарушения, деменция, расстройства сна, клиническая форма, возраст манифестации, длительность заболевания, степень двигательных нарушений.

**RISK FACTORS FOR COGNITIVE IMPAIRMENT
AND NIGHT SLEEP DISORDERS IN PATIENTS WITH
PARKINSON'S DISEASE**

Gulnara N. Akhmadeeva^{1,3}, Gulnaz N. Tayupova¹,
Rim V. Magzhanov², Azamat R. Bajtimerov²,
Irina M. Hidijatova³

¹G.G. Kuvatov Republic clinical hospital, Ufa, 450005,
Dostoevsky street, 132, e-mail: nevrolog.ufa@gmail.com,

²Bashkir State Medical University, 450000, Ufa, Lenin street, 3,

³Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa scientific centre
RAS, 450054, Ufa, Prospect Oktjabrja, 71

The features of cognitive impairment and night sleep disorders in patients with Parkinson's disease, depending on gender, clinical form, time of onset, disease duration and degree of motor impairment have been studied. It was found that cognitive impairment and night sleep disorders become not only stronger in the course of the disease, but are closely related to each other. The degree of movement disorders linked with sleep disorders can be seen in men only. In addition, we found that cognitive deficits, as well as sleep disturbances, do not depend on sex, clinical forms of PD and the age of onset of the disease.

Key words: Parkinson's disease, cognitive impairment, dementia, sleep disorders, clinical form, age at onset, duration of illness, the degree of movement disorders.

Когнитивные нарушения в структуре болезни Паркинсона (БП) занимают по распространенности одно из центральных мест, уступая лишь двигательным и вегетативным симптомам [9]. Познавательный дефицит у большинства пациентов возникает в первые пять лет заболевания и, хотя и не приводит к значительной социальной дезадаптации больных, но неблагоприятно влияет на качество их жизни [7]. Деменция — одно из основных клинических проявлений развернутых стадий БП [7, 29]. Отмечается, что когнитивные нарушения различной выраженности среди пациентов с БП встречаются в несколько раз чаще, чем у лиц того же возраста без данного заболевания [3]: деменция выявляется в среднем у 31,5% пациентов с БП [15], а у пациентов с БП без деменции более чем в 25% случаев обнаруживается умеренное когнитивное расстройство [10]. Установлено, что факторами риска, влияющими на снижение когнитивных нарушений, являются пожилой возраст, большая длительность БП, мужской пол, нетипичные симптомы паркинсонизма и немоторные нарушения, например зрительные галлюцинации, нарушения сна, депрессия и апатия [29, 33].

Нарушения сна и бодрствования при БП также встречаются в 1,5—3,5 раза чаще, чем в аналогичной возрастной популяции или при других хронических заболеваниях [4, 19, 31]. Их частота у больных БП колеблется от 60 до 98% [30]. Нарушения сна и бодрствования включают в себя фрагментацию сна (инсомнию), расстройства сна в фазе быстрых движений глаз, гиперсомнию, синдром беспокойных ног, синдром обструктивного апноэ сна. Расстройства ночного сна отрицательно влияют на качество жизни пациентов с БП

[21]. К появлению нарушений сна, кроме возраста, ведут двигательный дефект, боль и парестезии, тревожно-депрессивные и психотические нарушения, а также никтурия [6, 8].

Расстройства сна и бодрствования, наряду с нарушением обоняния и депрессией, могут быть первым симптомом, возникающим за годы и десятилетия до развития развернутой клинической картины заболевания. Когнитивные нарушения и связанные с ними поведенческие расстройства иногда могут в большей степени затруднять уход за пациентом на поздней стадии заболевания, чем собственно двигательный дефект. Таким образом, изучение возможных предикторов развития когнитивных нарушений и расстройств сна, а также более раннее их выявление необходимо для своевременной коррекции и улучшения качества жизни пациентов с БП.

Цель исследования – определение возможных факторов риска возникновения когнитивных нарушений и расстройств сна у пациентов с БП для более раннего их выявления и коррекции.

Настоящая работа проводилась на базе кабинета болезни Паркинсона и экстрапирамидных нарушений поликлиники РКБ им. Г.Г. Куватова и кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики Башкирского государственного медицинского университета. В исследовании принимали участие 322 пациента. Критерием включения в исследование была болезнь Паркинсона, установленная согласно клиническим диагностическим критериям Банка мозга общества болезни Паркинсона Великобритании [23]. Критериями исключения являлись ювенильный паркинсонизм, вторичный паркинсонизм и паркинсонизм в составе группы заболеваний «паркинсонизм-плюс», сопутствующее тяжелое системное заболевание.

Распределение по половому составу было следующим: мужчин – 144 (44,72%) и женщин – 178 (55,28%). Средний возраст начала заболевания составлял $60,63 \pm 4,47$ года. Длительность БП варьировала от 1 до 16 лет, средняя длительность заболевания – $4,09 \pm 1,81$ года. Степень тяжести заболевания определялась по шкале Хена–Яра в модификации Линдвалла [21, 26]. Для более точной оценки нами использовалась Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона UPDRS [17]. Исследование когнитивных нарушений проводилось по международной шкале MMSE (Mini-mental scale examination) [18], а ночного сна – по анкете его оценки (АОС) [2].

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 с использованием непараметрических методов.

Как показано в нашем исследовании, средняя степень тяжести по шкале Хена–Яра у мужчин на момент осмотра составляла 3,03 балла, у женщин – 3,12 ($p > 0,05$). Распределение по клиническим формам показало преобладание ригидно-дрожательной формы – соответственно у 88 (61,11%) мужчин и 107 (60,11%) женщин.

При оценке выраженности когнитивных расстройств какие-либо отклонения выявлялись у 308 (95,65%) пациентов – у 140 (97,22%) мужчин и 168 (94,38%) женщин. Доля деменции легкой степени в структуре когнитивных нарушений составляла около 40%, на втором месте по распространенности были умеренные когнитивные нарушения – у 44 (30,56%) мужчин и 56 (31,46%) женщин. Средний балл по шкале MMSE в общей выборке равнялся $24,17 \pm 3,95$: у мужчин – $23,91 \pm 4,30$, у женщин – $24,38 \pm 3,64$ ($p > 0,05$). Таким образом, пол не оказывает существенного влияния на тяжесть когнитивных нарушений. В отечественной и зарубежной литературе по этому вопросу нет единого мнения: согласно одним авторам, взаимосвязи между этими признаками нет [5], согласно другим, принадлежность к мужскому полу считается предиктором развития более выраженных когнитивных нарушений [7, 10].

Анкета оценки ночного сна позволяет оценить его качество: при общей оценке больше 22 баллов можно предположить отсутствие нарушений сна; диапазон оценки от 19 до 21 балла свидетельствует о пограничных нарушениях сна, ниже 19 баллов – о наличии явной инсомнии. Согласно данной анкете, у 190 (59,01%) пациентов зафиксированы расстройства ночного сна различной выраженности (включая пограничные нарушения): у 82 (56,94%) мужчин и у 108 (60,67%) женщин. Средний балл по анкете в общей выборке составлял $17,52 \pm 3,93$, при разделении по полу у мужчин – $17,65 \pm 3,98$, у женщин – $17,42 \pm 3,90$ ($p > 0,05$). Таким образом, половая принадлежность не влияет и на расстройства сна, что согласуется с данными литературы [1].

По клиническим характеристикам все пациенты были подразделены на три группы: первую составляли лица с ригидно-дрожательной формой (РД) с преобладанием преимущественно ригидности над тремором, вторую – с акинетико-ригидной (АР), при которой ригидность и гипокинезия протекали практически без тремора,

Таблица 1

Зависимость тяжести когнитивных нарушений и расстройств ночного сна от клинической формы у пациентов с БП в общей выборке, у мужчин и женщин

Обследованные группы	РД (средний балл)	АР (средний балл)	АРД (средний балл)	p
	1	2	3	
Когнитивные нарушения				
Общая выборка	24,90±3,51	24,23±5,12	24,90±3,51	p ₁₋₂ = 0,910 p ₁₋₃ = 0,858 p ₂₋₃ = 0,955
Мужчины	24,63±3,31	24,54±6,01	24,63±3,31	p ₁₋₂ = 0,869 p ₁₋₃ = 0,783 p ₂₋₃ = 0,889
Женщины	25,13±3,67	23,92±4,15	22,89±2,76	p ₁₋₂ = 0,843 p ₁₋₃ = 0,851 p ₂₋₃ = 0,941
Расстройства сна				
Общая выборка	17,56±4,01	17,38±3,53	17,52±3,99	p ₁₋₂ = 0,771 p ₁₋₃ = 0,940 p ₂₋₃ = 0,838
Мужчины	17,86±4,06	17,50±3,80	17,16±3,96	p ₁₋₂ = 0,861 p ₁₋₃ = 0,868 p ₂₋₃ = 0,972
Женщины	17,31±3,97	17,25±3,31	17,77±4,04	p ₁₋₂ = 0,877 p ₁₋₃ = 0,966 p ₂₋₃ = 0,863

* p<0,05.

Таблица 2

Зависимость тяжести когнитивных нарушений и расстройств сна от стадии по Хену–Яру у пациентов с БП в общей выборке, у мужчин и женщин

Обследованные группы	R	p
Когнитивные нарушения		
Общая выборка	-0,317	0,000001*
Мужчины	-0,295	0,0003*
Женщины	-0,336	0,000004*
Расстройства сна		
Общая выборка	-0,124	0,026*
Мужчины	-0,188	0,024*
Женщины	-0,077	0,307

Примечание: R – коэффициент Спирмена, * p<0,05. То же в табл. 3–5.

третью – с акинетико-ригидно-дрожательной (АРД), т.е. смешанной формой. Некоторые авторы подтверждают наличие корреляции когнитивных нарушений с такими двигательными симптомами, как мышечная ригидность, брадикинезия, постуральная неустойчивость и нарушения ходьбы, в целом – с недрожательными симптомами [15, 20, 27]. В нашем исследовании при разделении по клиническим формам разница по шкале MMSE между группами не достигала статистической

достоверности (p>0,05), хотя среди женщин со смешанной формой отмечалось некоторое уменьшение среднего балла MMSE по сравнению с пациентками с РД и АРД формами (табл. 1).

Средний балл по шкале АОС при разделении по клиническим формам статистически значимо не различался между группами как в общей по полу выборке, так и при сравнении мужчин и женщин между собой (p>0,05). В литературе мы не нашли работ, посвященных исследованию взаимосвязи клинических форм заболевания с расстройствами ночного сна. Однако Zhou Н. (2014) отмечает, что на нарушения ночного сна влияют тремор и ригидность, но не брадикинезия [34].

Большое влияние на степень когнитивного дефицита пациентов оказывает стадия заболевания. Согласно международной классификации по Хену–Яру, выделяют 5 стадий БП – от первой (стадия гемипаркинсонизма) до пятой (утрата самостоятельного передвижения). В общей выборке нами обнаружена статистически значимая отрицательная связь (табл. 2) между показателями шкалы MMSE и стадией по Хену–Яру (p<0,00001), которая сохранялась при разделении по полу (p<0,0005). Это значит, что более выраженный когнитивный дефицит наблюдался чаще на более развернутых стадиях (4-5-й) в соответствии с данными литературы [10].

Таблица 3

Зависимость тяжести когнитивных нарушений и расстройств сна у пациентов с БП от возраста манифестации и длительности заболевания

Обследованные группы	R	p
Возраст манифестации		
Когнитивные нарушения		
Общая выборка	-0,052	0,348
Мужчины	-0,008	0,926
Женщины	-0,085	0,257
Расстройства сна		
Общая выборка	0,013	0,820
Мужчины	0,134	0,111
Женщины	-0,089	0,237
Длительность заболевания		
Когнитивные нарушения		
Общая выборка	0,018	0,821
Мужчины	0,127	0,282
Женщины	-0,078	0,465
Расстройства сна		
Общая выборка	-0,181	0,020*
Мужчины	-0,268	0,021*
Женщины	-0,096	0,364

Качество ночного сна также ухудшается с увеличением стадии заболевания (табл. 2), но только в общей выборке и у мужчин ($p < 0,03$). Согласно данным некоторых авторов, взаимосвязь между качеством ночного сна и стадией БП по шкале Хена–Яра отсутствует [13, 32]. Часть авторов придерживаются иной точки зрения – встречаемость инсомнии возрастает по мере увеличения тяжести заболевания [8, 34].

Хотя общепризнано, что у пациентов с поздним началом заболевания (после 60 лет) имеют место более грубые нарушения всех психических процессов и более частое развитие деменции [5, 10], проведенный нами анализ показал отсутствие достоверной взаимосвязи между когнитивными нарушениями и возрастом манифестации заболевания как в общей выборке (табл. 3), так и при разделении по полу ($p > 0,05$). Достоверной взаимосвязи расстройств сна с возрастом манифестации мы не обнаружили как в общей выборке, так и при разделении по полу ($p > 0,05$). Исследований, уточняющих данный вопрос, мы не нашли.

Продолжаются дискуссии по поводу влияния длительности заболевания на выраженность когнитивных нарушений. В мировой и отечественной литературе большинство авторов отри-

Таблица 4

Зависимость тяжести когнитивных нарушений и расстройств сна от степени двигательных нарушений у пациентов с БП

Обследованные группы	R	p
Когнитивные нарушения		
Общая выборка	-0,136	0,190
Мужчины	-0,041	0,781
Женщины	-0,232	0,122
Расстройства сна		
Общая выборка	-0,300	0,0033*
Мужчины	-0,337	0,019*
Женщины	-0,318	0,031*

цают связь этого признака с тяжестью когнитивного дефицита [3, 24, 25], хотя в последнее время появились и противоположные мнения [7, 9, 27]. Нами не выявлено достоверной взаимосвязи между длительностью заболевания и когнитивными нарушениями ($p > 0,05$).

Выяснилось также (табл. 3), что с увеличением длительности заболевания наблюдаются более выраженные нарушения сна как в общей выборке, так и в группе пациентов мужского пола ($p < 0,03$). Различия между полами, скорее всего, обусловлены более частыми ночными пробуждениями у мужчин вследствие никтурии по мере увеличения продолжительности заболевания. Наши данные согласуются с результатами Zhou H. (2014) [34], но противоречат исследованию Chung S. et al. (2013) [13].

По данным нашего исследования, тяжесть двигательного дефекта (согласно III части шкалы UPDRS) не оказывает влияния на когнитивные нарушения ($p > 0,05$), хотя принято считать, что положительная взаимосвязь все же существует [7, 10, 27].

Как мы выяснили, степень двигательных нарушений по шкале UPDRS оказывает влияние на расстройства сна ($p < 0,02$) как в общей выборке, так и при разделении по полу (табл. 4). Последние исследования показали, что продолжительность и качество ночного сна в целом не зависят от выраженности моторных симптомов по III части UPDRS [13], хотя существуют и противоположные мнения [34].

В ходе проведенного нами анализа выявлено (табл. 5), что степень расстройств сна по АОС находится в тесной взаимосвязи с когнитивными нарушениями – чем выраженнее когнитивный дефицит, тем сильнее нарушения ночного сна и тем чаще пациенты жалуются на множественные

Таблица 5
Зависимость расстройств сна от когнитивных
нарушений у пациентов с БП

Обследованные группы	R	p
Общая выборка	0,152	0,006*
Мужчины	0,114	0,173
Женщины	0,192	0,010*

и тревожные сновидения (пункт 4 по анкете). Однако эта взаимосвязь отмечалась лишь в общей выборке ($p < 0,07$) и в группе женщин ($p < 0,02$).

Таким образом, риск развития когнитивных нарушений увеличивается по мере прогрессирования заболевания (имеют значение и продолжительность, и тяжесть БП). Расстройства ночного сна во многом зависят от длительности и стадии заболевания, степени двигательных нарушений. На когнитивный дефицит, как и на нарушения сна, не влияют пол, клиническая форма БП и возраст манифестации заболевания. Когнитивные нарушения и расстройства ночного сна оказывают большое влияние на качество жизни как самих пациентов с БП, так и их родственников. Исходя из результатов нашего исследования, можно максимально рано заподозрить возникновение когнитивного дефицита и нарушений сна у пациентов с этим заболеванием и своевременно приступить к их терапии. Существующие различия между результатами работы, проведенной нами с данными других авторов, возможно, обусловлены различиями в методике обследования и разнородностью выборок пациентов, что определяет необходимость выполнения в будущем новых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байтимеров А.Р. Эпидемиологическое и клинико-генетическое изучение болезни Паркинсона в Республике Башкортостан: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Уфа, 2007.
2. Вейн А.М., Левин Я.И. Нарушение сна и бодрствования. В кн.: Болезни нервной системы. М: Медицина, 2001. С. 391–413.
3. Глозман Ж.М., Артемьев Д.В., Дамулин И.В., Ковязина М.С. Возрастные особенности нейропсихологических расстройств при болезни Паркинсона // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. 1994. № 3. С. 25–36.
4. Залялова З.А., Яковлева Л.А., Богданов Э.И. Немоторные проявления болезни Паркинсона: методическое пособие для постдипломного образования. Казань: КГМУ, 2009. 33 с.
5. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др. В кн.: Болезнь Паркинсона. М: Медицина, 2002. С. 55–56.
6. Кулуа Т. Ночные симптомы болезни Паркинсона. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. М., 2008. С. 100–103.

7. Левин О.С., Батукаева Л.А., Смоленцева И.Г. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2008. № 6. С. 85–91.
8. Нодель М.Р. Нарушения сна при болезни Паркинсона. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. М., 2008. С. 277–278.
9. Яблонская А.Ю., Федорова Н.Ф., Бельгушева М.Э. Влияние сульфата амантадина на когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 7. С. 24–30.
10. Aarsland D., Bronnick K., Williams-Gray C.H. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A multicentre pooled analysis // Neurology. 2010. Vol. 75. P. 1062–1069.
11. Arnulf I., Konofal E., Merino-Andreu M., Mesnage V. et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD // Neurology. 2002. Vol. 58 (7). P. 1019–1024.
12. Beck A.T., Steer R.A., Ball R., Ranieri W.J. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients // Pers Assess. 1996. Vol. 67 (3). P. 588–597.
13. Chung S., Bohnen N.I., Albin R.L. et al. Insomnia and Sleepiness in Parkinson Disease: Associations with Symptoms and Comorbidities // J. Clin. Sleep Med. 2013. Vol. 9(11). P. 1131–1137.
14. Comella C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview // Mov Dis (Suppl. 17). 2007. Vol. 22. P. 367–373.
15. Emre M., Aarsland D., Brown R., et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson disease // Mov Dis. 2007. Vol. 22. P. 1689–1707.
16. Factor S.A., McAlarney T., Sanchez-Ramos J.R., Wiener W.J. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease // Movement Dis. 1990. Vol. 5. P. 280–285.
17. Fahn S., Elton R.L. UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale // Recent Developments in Parkinson's Disease [eds. S. Fahn, C.D. Marsden, D. Calne, M. Goldstein]. Macmillan Health Care Information; Florham Park N.J. 1987, P. 153–163.
18. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. 1975. Vol. 12. P. 196–198.
19. Friedman J.H., Millman R.P. Sleep disturbances and Parkinson's disease // CNS Spectr. 2008. Vol. 13 (3). P. 12–20.
20. Ganga G., Alty J.E., Clissold B.G. et al. Longitudinal study of levodopa in Parkinson's disease: effects of the advanced disease phase // Mov Disord. 2013. Apr. Vol. 28(4). P. 476–481.
21. Gomez-Esteban J.C., Tijero B., Somme J. et al. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease // J. Neurol. 2011. Vol. 258. P. 494–499.
22. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality // Neurology. 1967. Vol. 17. P. 427–442.
23. Hughes A.J., Daniel S.E., Blankson S., Lees A.J. A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson's disease // Arch. Neurol. 1992. Vol. 50. P. 140–148.
24. Lees A.J., Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease // Brain. 1983. Jun. 106 (Pt 2). P. 257–270.
25. Levin B.E., Tomer R., Rey G.J. Cognitive impairments in Parkinson's disease // Neurol. Clin. 1992. May. Vol. 10(2). P. 471–485.
26. Lindvall O., Rehnström S., Brundin P. et al. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up // Arch. Neurol. 1989. Vol. 46 (6). P. 615–631.
27. Sollinger A.B., Goldstein F.C., Lah J.J. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics // Parkinsonism Relat Disord. 2010. Vol. 16(3). P. 177–180.

28. Spielberger C.D., Gorsuch R.L. *Manual for the State-trait anxiety inventory (form Y) ("self-evaluation questionnaire")*. Palo Alto, CA : Consulting Psychologists Press, 1983.
29. Starkstein S.E., Mayberg H.S., Preziosi T.J. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1992. Vol. 4. P. 134–139.
30. Swick T.J. Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Parkinsons Dis.* 2012:205471.
31. Tandberg E., Larsen J.P., Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study // *Mov Dis.* 1999. Vol. 14 (6). P. 922–926.
32. Verbaan D., van Rooden S.M., Visser M. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease // *Mov Disord.* 2008. Vol. 23. P. 35–41.
33. Williams-Gray C.H., Evans J.R., Goris A. et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort // *Brain.* 2009. Vol. 132. P. 2958–2969.
34. Zhou H., Shen C., Chen J. et al. Tremor and clinical fluctuation are related to sleep disorders in Chinese patients with Parkinson's disease // *Transl Neurodegener.* 2014. Vol. 3. P. 21.
16. Factor S.A., McAlarney T., Sanchez-Ramos J.R., Wiener W.J. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Movement Dis.* 1990. Vol. 5. pp. 280–285.
17. Fahn S., Elton R.L. *UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale / Recent Developments in Parkinson's Disease* [eds. S. Fahn, C.D. Marsden, D. Calne, M. Goldstein]. Macmillan Health Care Information; Florham Park N.J., 1987. pp. 153–163.
18. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975. Vol. 12. pp. 196–198.
19. Friedman J.H., Millman R.P. Sleep disturbances and Parkinson's disease. *CNS Spectr.* 2008. Vol. 13 (3). pp. 12–20.
20. Ganga G., Alty J.E., Clissold B.G. et al. Longitudinal study of levodopa in Parkinson's disease: effects of the advanced disease phase. *Mov Disord.* 2013. Apr. Vol. 28(4). pp. 476–481.
21. Gomez-Esteban J.C., Tijero B., Somme J. et al. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2011. Vol. 258. pp. 494–499.
22. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1967. Vol. 17. pp. 427–442.
23. Hughes A.J., Daniel S.E., Blankson S., Lees A.J. A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1992. Vol. 50. pp. 140–148.
24. Lees A.J., Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain.* 1983. Jun. 106 (Pt 2). pp. 257–270.
25. Levin B.E., Tomer R., Rey G.J. Cognitive impairments in Parkinson's disease. *Neurol. Clin.* 1992. May. Vol. 10(2). pp. 471–485.
26. Lindvall O., Rehnström S., Brundin P. et al. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch. Neurol.* 1989. Vol. 46 (6). pp. 615–631.
27. Sollinger A.B., Goldstein F.C., Lah J.J. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010. Vol. 16(3). pp. 177–180.
28. Spielberger C.D., Gorsuch R.L. *Manual for the State-trait anxiety inventory (form Y) ("self-evaluation questionnaire")*. Palo Alto, CA : Consulting Psychologists Press, 1983.
29. Starkstein S.E., Mayberg H.S., Preziosi T.J. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1992. Vol. 4. pp. 134–139.
30. Swick T.J. Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Parkinsons Dis.* 2012:205471.
31. Tandberg E., Larsen J.P., Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Dis.* 1999. Vol. 14 (6). pp. 922–926.
32. Verbaan D., van Rooden S.M., Visser M. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008. Vol. 23. P. 35–41.
33. Williams-Gray C.H., Evans J.R., Goris A. et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain.* 2009. Vol. 132. pp. 2958–2969.
34. Zhou H., Shen C., Chen J. et al. Tremor and clinical fluctuation are related to sleep disorders in Chinese patients with Parkinson's disease. *Transl Neurodegener.* 2014. Vol. 3. pp. 21.

Поступила 06.03.15.