

Евдокимова Е.М., Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Инсомния у пациентов с мигренью

Цель исследования — оценка значения инсомнии и хронобиологических закономерностей развития приступов головной боли (ГБ) для формирования клинических особенностей мигрени и выработки стратегий ее профилактики.

Пациенты и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование 60 пациентов с диагнозом мигрени (с аурой или без нее) в возрасте 18–65 лет с коморбидным расстройством сна. 1-ю группу составили 30 пациентов с мигренью и инсомнией; 2-ю группу — 30 пациентов с мигренью без инсомнии. Участие в исследовании предусматривало четыре визита к врачу на протяжении 12 мес.

Результаты и обсуждение. Показано, что персистирующие расстройства сна у пациентов с мигренью усугубляли течение основного заболевания: приступы ГБ имели большую интенсивность, преимущественно левостороннюю локализацию и большую продолжительность. У пациентов 1-й группы в 33% случаев наблюдалось хроническое течение заболевания с частотой приступов ≥ 8 в месяц. Анализ биологических ритмов выявил, что лица с вечерним и слабо выраженным вечерним хронотипами характеризовались наибольшими изменениями цикла «сон-бодрствование», недостатком сна, снижением его эффективности. Анализ данных дневников ГБ и режима сна, которые вели пациенты с мигренью в течение 12 мес, показал, что в 1-й группе выявляются четыре пика суточного распределения приступов, 13,4% атак возникали во время сна и ранним утром.

Заключение. Сосуществование расстройств сна и ГБ не только проявляется «перекрытием» клинической манифестации, но и в значительной степени предопределяет их естественное течение и прогноз, т. е. трансформацию в хроническую форму. Поэтому крайне важно выявлять нарушения сна при мигрени, поскольку их коррекция является эффективной и позволяет в большинстве случаев добиться перехода хронической ГБ в эпизодическую форму.

Ключевые слова: мигрень; хроническая мигрень; факторы риска хронизации мигрени; инсомния; цикл «сон-бодрствование»; хронобиология; биологические ритмы; мелатонин.

Контакты: Елена Михайловна Евдокимова; chernovalm@inbox.ru

Для ссылки: Евдокимова ЕМ, Табеева ГР. Инсомния у пациентов с мигренью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):22–29.

Insomnia in patients with migraine

Evdokimova E.M., Tabeeva G.R.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

Objective: to evaluate the significance of insomnia and chronobiological patterns in the development of headache (HA) attacks for the formation of clinical features of migraine and for the elaboration of strategies for its prevention.

Patients and methods. A prospective comparative study was conducted in 60 patients aged 18–65 years who were diagnosed as having migraine (with or without aura) with comorbid sleep disorder. Group 1 consisted of 30 patients with migraine and insomnia; Group 2 comprised 30 patients with migraine without insomnia. The study participation included four visits to a physician for 12 months.

Results and discussion. Persistent sleep disorders in patients with migraine were shown to worsen the course of the underlying disease: HA attacks had a greater intensity, mainly left-sided localization and a longer duration. Group 1 patients were observed to have a chronic course of the disease with a frequency of ≥ 8 attacks per month in 33% of cases. Analysis of biological rhythms revealed that individuals with evening and mildly evening chronotypes were characterized by the greatest changes in the sleep-wake cycle, by sleep deprivation and its reduced efficiency. Analysis of the data of HA and sleep diaries kept by the patients for 12 months showed that Group 1 had four peaks of the daily distribution of HA attacks; 13.4% of attacks occurred during sleep and early morning.

Conclusion. The coexistence of sleep disorders and HA is not only manifested as the overlapping of clinical manifestation, but also largely determines their natural course and prognosis, i.e. their progression into a chronic form. Therefore, it is imperative to identify sleep disorders in migraines, since their correction is effective and, in most cases, allows chronic HA to progress to an episodic form.

Keywords: migraine; chronic migraine; risk factors for chronic migraine; insomnia; sleep-wake cycle; chronobiology; biological rhythms; melatonin.

Contact: Elena Mikhailovna Evdokimova; chernovalm@inbox.ru

For reference: Evdokimova EM, Tabeeva GR. Insomnia in patients with migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):22–29.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-22-29

Мигрень — хроническое заболевание нервной системы, которое вызывает стойкие нарушения повседневного функционирования. По данным исследования бремени хронических неинфекционных заболеваний (Global Burden of Disease), мигрень занимает 6-е место по количеству лет, прожитых с дезадаптацией [1]. Одним из важных факторов, определяющих бремя этого заболевания, является его высокая коморбидность с рядом расстройств, которые имеют самостоятельное значение с точки зрения как клинической феноменологии, так и выбора стратегии лечения. Среди наиболее частых расстройств, связанных с мигренью, выделяют *нарушение сна*. Их взаимоотношения, несомненно, более тесные и не могут быть объяснены случайным сосуществованием у одного пациента. Например, недостаточная или избыточная продолжительность сна, смена часовых поясов способны спровоцировать головную боль (ГБ), а избыточный сон в определенные дни закономерно сопровождается тяжелым приступом мигрени — феномен, известный как «мигрень выходного дня» [2]. Изучение причин, приводящих к трансформации эпизодической мигрени в хроническую, показало, что наличие длительно существующих расстройств сна и субъективная неудовлетворенность ночным сном — важнейшие факторы хронизации мигрени [3]. Так, М.Ф. Peres и соавт. [4] при исследовании особенностей течения эпизодической и хронической мигрени у 200 пациентов в 46,5% случаев выявили закономерное возникновение приступов мигрени после изменения режима сна. При этом значимо чаще мигренозные атаки на фоне нарушений режима сна развивались у пациентов с хроническим вариантом течения заболевания. При этом адекватное лечение инсомнии у таких пациентов, в том числе с применением стратегий гигиены сна, может способствовать трансформации хронической мигрени в эпизодическую. Известно, что как мигрень, так и нарушения сна часто сопровождаются тревогой и депрессией и провоцируются стрессовыми факторами. Примерно у трети (24–42%) пациентов с мигренью атаки почти исключительно связаны со сном или наблюдаются при пробуждении, что обуславливает особенности проявления заболевания [5].

Распространенность инсомнии у пациентов с мигренью варьируется от 21 до 69% [6]. В популяционном исследовании I. Morgan и соавт. [7] было установлено, что приблизительно 14% населения испытывали приступы мигрени. Среди них 42,8% имели недостаточную продолжительность сна (<7 ч), 28,3% — длительные эпизоды дневных засыпаний (>30 мин), 39,3% — повышенную дневную сонливость и 42,8% — низкую эффективность сна (<65%), что значимо отличало этих пациентов от лиц контрольной группы. Чрезмерная дневная сонливость дезадаптирует пациентов, влияя на качество жизни, зачастую эпизоды сонливости носят императивный характер и сочетаются с дефицитом внимания. В общей популяции их распространенность колеблется от 10 до 20% [8]. Известно, что около 25% лиц, страдающих мигренью, в разные фазы приступа испытывают выраженную сонливость [8]. Дневная сонливость является характерным атрибутом хронической мигрени и фактором, способствующим ее трансформации в хроническую форму [9].

Наиболее типичным для приступов мигрени считается их отчетливая связь с определенным временем суток. В клинических исследованиях периодичности мигрени особый интерес вызывают циркадный (околосуточный), циркатидальный (околоприливной), циркалунарный (околосолу-

ный), циркааннуальный (окологодовой) ритмы [10]. Выяснение хронобиологических закономерностей течения мигрени представляется важным для понимания многообразия ее клинических форм. Кроме того, изучение особенностей и других разновидностей биологических ритмов пациентов, включающих не только режим сна и бодрствования, но и режим питания, повседневную активность, влияние фундаментальных свойств хронотипа человека, поможет определить новые закономерности формирования мигрени, а также разработать новые подходы к ведению пациентов.

Цель исследования — оценка роли инсомнии и хронобиологических закономерностей развития приступов ГБ в формировании клинических особенностей мигрени и разработке стратегий ее профилактики.

Пациенты и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование 60 пациентов с диагнозом мигрени (с аурой или без нее) в возрасте 18–65 лет. В 1-ю группу вошли 30 пациентов с мигренью с инсомнией: средний возраст — $42,5 \pm 11$ лет, преобладали женщины (93%, $n=28$), соотношение мужчин и женщин — 1:14. Во 2-ю группу распределены 30 пациентов с мигренью без инсомнии: средний возраст — $32,7 \pm 5,8$ года, также преобладали женщины (87%, $n=26$), соотношение мужчин и женщин — 1:6,5. В исследование включали пациентов с эпизодической и хронической формами мигрени, диагноз которой устанавливали в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головной боли 3-бета версии (2013) [11]. Для диагностики инсомнии использовали критерии Международной классификации расстройств сна 3-й версии (2014) [12]. Проведение исследования одобрено локальным Комитетом по этике при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова.

Участие в исследовании предусматривало четыре визита к врачу в параллельных группах, в ходе которых оценивали следующие показатели: частоту, выраженность сопутствующих симптомов, число приступов, число дней с головной болью на протяжении месяца, триггерные факторы. Ежедневно пациенты заполняли дневник ГБ и режима сна. Кроме того, изучали степень влияния головной боли на общее состояние и качество жизни (Headache Impact Test-6, HIT-6), выраженность боли и степень дезадаптации, обусловленные мигренью (Migraine Disability Assessment, MIDAS), число принимаемых обезболивающих препаратов. Анализировали также их потенциальные эффекты с помощью Лидского опросника зависимости (Leeds Dependence Questionnaire, LDQ). Для более точной оценки нарушений качества сна применяли Питтсбургский опросник качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI). Изучали степень выраженности дневной сонливости, используя шкалу сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS). Пациенты заполняли протокол исследования нарушений сна. Хронотипическую принадлежность пациентов (утренний-вечерний тип) оценивали с помощью анкеты Остберга в модификации С.И. Степановой (Morningness-Eveningness Questionnaire, MEQ) [13]; биологические ритмы (режим сна-бодрствования, питания, повседневной и социальной деятельности) — с помощью анкет основных биологических ритмов (Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry, BRIAN) [14]. Уровень депрессии определяли по шкале депрессии Бека, ситуативной и личностной тревожности — по шкале самооценки Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина. Околосуточное (циркадное), месячное (цир-

калунарное), окологодное (циркаануальное) распределение приступов мигрени изучали по данным дневников ГБ и сна. Во время заключительного 4-го визита (через 365 дней) по дневникам ГБ и качества сна оценивали характеристики мигренозных приступов, их окологодную (циркаануальную) периодичность, эффективность лечения.

Статистический анализ осуществляли в зависимости от распределения выборочной совокупности с помощью параметрических критериев Стьюдента и Фишера или непараметрических показателей Вилкоксона и Колмогорова–Смирнова. Для представления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, размах, число валидных случаев для количественных переменных); число, долю и распределение для качественных переменных. Результаты расценивали как значимые при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ демографических характеристик показал, что в 1-й группе 20 (67%) пациентов имели эпизодическую форму мигрени с частотой приступов в среднем $4,6 \pm 2,6$ в месяц; 10 (33%) страдали хронической формой мигрени (≥ 8 приступов в месяц); 12 (40%) указывали на наличие зрительной ауры. Интенсивность ГБ во время приступа составила в среднем $9 \pm 0,8$ балла по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Средняя продолжительность приступа при эпизодической форме мигрени – $23,9 \pm 20,7$ ч ($p < 0,05$), при хронической – $32,6 \pm 21,4$ ч ($p < 0,05$). Во 2-й группе 30 (100%) пациентов имели эпизодическую форму мигрени с частотой $2,3 \pm 1,4$ приступа в месяц, в основном без ауры (79%). Интенсивность ГБ у пациентов 2-й группы была $8,3 \pm 1,1$ балла, у них выявлена клинически значимая меньшая продолжительность мигренозной атаки – $13,8 \pm 13,47$ ч ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с расстройствами сна (1-я группа). Оценка хронотипической принадлежности показала, что в 1-й группе 17 (57%) пациентов имели слабо выраженный вечерний тип, у большинства (13, или 61%) обследованных наблюдался аритмичный (индифферентный) хронотип. Пациенты 1-й группы характеризовались более высокой интенсивностью ГБ, ее преимущественной левосторонней локализацией, приступы мигрени сопровождалась тошнотой, фотофобией, фонофобией. Во 2-й группе пациенты указывали на преобладание ГБ справа. Значимых различий в выраженности сопутствующих симптомов в группах

Таблица 1. Демографические показатели и сопутствующие симптомы у пациентов 1-й и 2-й групп

Характеристика	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)
Возраст, годы	42,5±11	32,7±5,8
Мужчины, n (%)	2 (7)	4 (13)
Женщины, n (%)	28 (93)	26 (87)
Хронотип, n (%):		
четко выраженный утренний	0	0
слабо выраженный утренний	0	1 (3)
аритмичный (индифферентный)	13 (43)	19 (61)
четко выраженный вечерний	0	0
слабо выраженный вечерний	17 (57)	10 (36)
Эпизодическая форма мигрени, n (%)	20 (67)	30 (100)
Хроническая форма мигрени, n (%)	10 (33)	0
Наличие ауры, n (%)	12 (40)	6 (21)
Отсутствие ауры, n (%)	18 (60)	24 (79)
Частота приступов/месяц	4,6±2,6	2,3±1,4
Оценка выраженности боли по ВАШ, баллы	9±0,8	8,3±1,1
Локализация боли, n (%):		
справа	11 (37)	20 (67)
слева	17 (57)	7 (23)
симметрично	2 (7)	3 (10)
Сопутствующие симптомы:		
тошнота	30 (100)	29 (97)
рвота	19 (63)	17 (57)
фотофобия	25 (83)	22 (73)
фонофобия	27 (90)	22 (73)
осмофобия	12 (40)	11 (37)

Примечание. Там, где не указано иначе, данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.

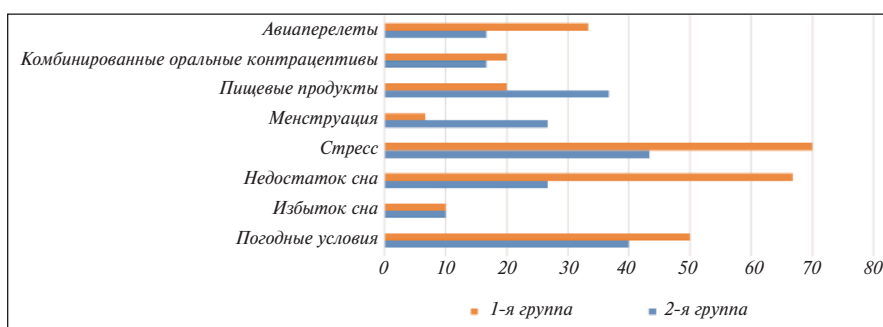


Рис. 1. Частота (в %) триггерных факторов у пациентов 1-й и 2-й групп

не выявлено. Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп представлена в табл. 1.

Согласно записям в дневниках, в 1-й группе основными провоцирующими факторами ГБ служили эмоциональные нагрузки (70%), недостаток сна (67%), изменения погоды (50%) и авиаперелеты (33%), а во 2-й группе – эмоциональные нагрузки (43%), погодные колебания (40%) и прием пищевых продуктов, таких как красное вино, сладости, шоколад, сыр, кофе (37%; рис. 1).

Среднее значение влияния ГБ на общее состояние и качество жизни (НГТ-6) составило в 1-й группе $59,9 \pm 4,6$ балла ($p = 0,01$), что соответствует существенному воздействию мигрени на бытовую, профессиональную и социальную активность пациентов, а также высокому уровню пси-

Таблица 2. *Нейропсихологические показатели и характеристика сна у пациентов 1-й и 2-й групп*

Показатель	1-я группа	2-я группа
PSQI	16,2±7,3*	5±1,1
ESS	10,7±2,7*	5,1±2,5
НIT-6	59,9±4,6*	49,2±3,9
MIDAS	29,2±13,8*	21,1±13,9
Шкала личностной тревожности	49±5,6*	43,8±6,7
Шкала ситуационной тревожности	32,5±10,8*	21,8±9,4
LDQ	8,5±4,5*	5±1,4
Тест депрессии Бека	12,8±7,6*	6±4,1

Примечание. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.
* – различия между 1-й и 2-й группами (p<0,05).

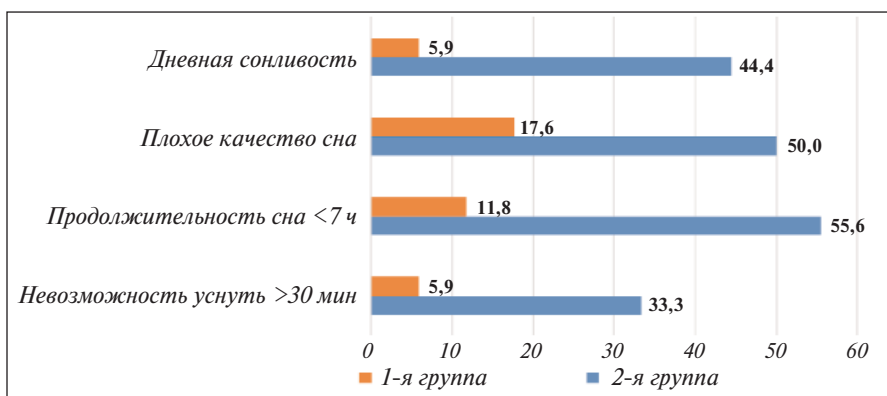


Рис. 2. Частота (в %) и характер расстройств сна у пациентов 1-й и 2-й групп по данным шкалы PSQI

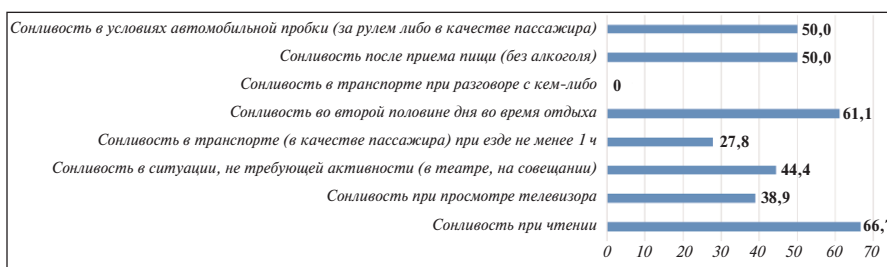


Рис. 3. Шкала дневной сонливости Эворта у пациентов 1-й группы (в %)

хологического дистресса при нарушении сна. Во 2-й группе индекс НIT-6 оценивался в 49,2±3,9 балла (p=0,01), что указывает на незначительное влияние мигрени на повседневную активность (табл. 2).

Анализ нейропсихологических показателей выявил в 1-й группе по сравнению со 2-й группой значимо более высокий уровень лекарственной зависимости, статистически значимое повышение уровня реактивной тревожности, депрессивных расстройств. Показатель личностной тревожности был сопоставим в исследуемых группах. Выраженность боли и степень дезадаптации, обусловленной мигренью, по шкале MIDAS в обеих группах соответствовали выраженному ограничению повседневной активности

(≥21 балл соответствует IV степени тяжести) [15] (см. табл. 2).

При сравнительном анализе клинических особенностей сна в 1-й и 2-й группах были установлены значимые различия по следующим показателям: средняя продолжительность сна в 1-й группе составила 6,8±0,9 ч (p=0,014), во 2-й группе – 7,4±0,8 ч (p=0,012); более чем у половины пациентов 1-й группы имелись жалобы на плохое качество сна (1,5±0,7 балла по PSQI; p=0,05) и продолжительное засыпание – >30мин (2,1±0,9 балла по PSQI; p=0,045); средняя продолжительность засыпания в 1-й группе составила 46,9±35,0 мин (p=0,04), во 2-й группе – 7,9±3,6 мин (p=0,05; рис. 2).

У больных 1-й группы присутствовала клинически значимая дневная сонливость, которая оценивалась в среднем в 10,7±2,7 балла (p=0,027), по сравнению с 5,1±2,5 балла (p=0,036) у пациентов 2-й группы (норма ≤9 баллов). Наибольшее проявление сонливости пациенты 1-й группы отмечали при чтении и во второй половине дня во время отдыха (при наличии такой возможности), а также при приеме пищи (без употребления алкоголя) и в условиях автомобильной пробки (рис. 3).

Анализ данных дневников пациентов, в которых они фиксировали время возникновения атак в течение дня на протяжении 12 мес, показал, что в 1-й группе наблюдаются четыре пика суточного распределения приступов: с 3 до 5 ч; с 7 до 10 ч; с 13 до 15 ч и с 17 до 20 ч (p<0,05). 13,4% атак приходились на ранние утренние и утренние часы (4–5 ч утра), 23,3% – на 8–19 ч, 20% – на 14 ч (p<0,05; рис. 4). Во 2-й группе циркадная периодичность мигрени имела три пика в течение суток: с 7 до 10 ч; с 13 до 15 ч и с 18 до 20 ч (p<0,05). В целом во 2-й группе приступы мигрени чаще наблюдались в утренние и дневные часы: 16,7% приступов – в 8–9 ч, максимальное число атак (23,3%) – в 14 ч (p<0,05; см. рис. 4).

Детальное изучение циркадунарного распределения приступов мигрени за 12 мес показало, что наиболее высокая частота приступов в 1-й группе отмечается во вторник (43%) и в середине недели (в четверг, 37%), этот показатель был ниже в понедельник, субботу и воскресенье (по 33%; p<0,05; рис. 5).

Как показал сравнительный анализ, во 2-й группе наиболее высокая частота приступов мигрени приходилась на выходные дни: 30% – на конец рабочей недели (пятница), при этом 50% атак регистрировались в субботу и 30% – в воскресенье; несколько меньше приступы беспокоили пациен-

тов во вторник (27%), значительное уменьшение числа атак отмечалось в середине недели (среда, четверг; см. рис. 5).

При оценке сезонного распределения приступов мигрени, которую проводили на основании данных дневников ГБ за 12 мес, наибольшее количество атак в 1-й группе отмечалось в зимне-весенний период (февраль – 20%, март – 23%, апрель – 20%) и в середине лета с отчетливой тенденцией к увеличению частоты приступов в июле-августе (23 и 27% соответственно) и последующим уменьшением их частоты с октября по январь ($p < 0,05$; рис. 6). Во 2-й группе также регистрировалась статистически значимая тенденция к увеличению числа приступов мигрени в летние месяцы (июнь – 30%, июль – 27%) и в конце осени (ноябрь – 27%; $p < 0,05$). Наименьшее число пациентов 2-й группы отмечали депазирующие приступы в зимне-весенний сезон (см. рис. 6).

Анализ биологических ритмов в обеих группах продемонстрировал их выраженный и значимый сдвиг у пациентов 1-й группы. Показатели всех четырех шкал представлены на рис. 7. Так, по данным шкалы BRIAN, среднее значение показателя «сон-бодрствование» в 1-й группе находилось в пределах $14,3 \pm 3,4$ балла по сравнению с $8,3 \pm 1,0$ баллами во 2-й группе ($p < 0,05$). Уровень повседневной личностной активности, затрагивающий все сферы профессиональной и бытовой деятельности, физическую и сексуальную активность, способность придерживаться ежедневного расписания на протяжении последних 15 дней, в 1-й группе составил $11,1 \pm 2,4$ балла, а во 2-й группе не превышал $6 \pm 3,4$ балла ($p < 0,05$). Подобные различия получены при анализе социальной активности пациентов в обеих группах ($5,5 \pm 1,6$ балла против $4,6 \pm 1,0$ баллов; $p < 0,05$). Пациенты 1-й группы чаще указывали на затруднения межличностных отношений со значимыми для них людьми. Наблюдалась более выраженная поведенческая зависимость от электронных носителей (гаджеты), телевидения и Интернета, что влияло на планирование ежедневного распорядка. В 1-й группе 50% пациентов отметили, что не могут соблюдать режим питания: часто пропускают приемы пищи, употребляют неравномерные порции еды, злоупотребляют кофеинсодержащими напитками и кондитерскими изделиями ($9,3 \pm 3,3$ балла против $6,3 \pm 1,8$ балла во 2-й группе; $p < 0,05$).

Обсуждение. Как показали результаты нашего исследования, персистирующие расстройства сна, протекающие в форме инсомнии у пациентов с мигренью, усугубляли течение основного заболевания: приступы сопровождались большей интенсивностью ГБ ($9 \pm 0,8$ балла), имели преимущественно левостороннюю локализацию и большую продолжительность. У 40% пациентов 1-й группы были атаки мигрени со зрительной аурой. Это со-

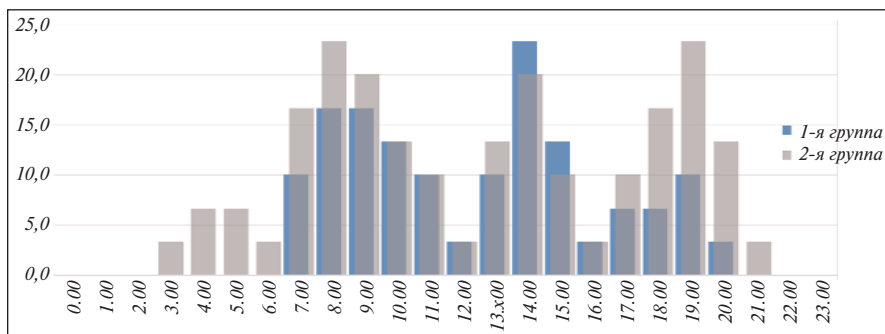


Рис. 4. Циркадное распределение (в %) приступов мигрени у пациентов 1-й и 2-й групп. Здесь и на рис. 5–7: * – значимые различия между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$)

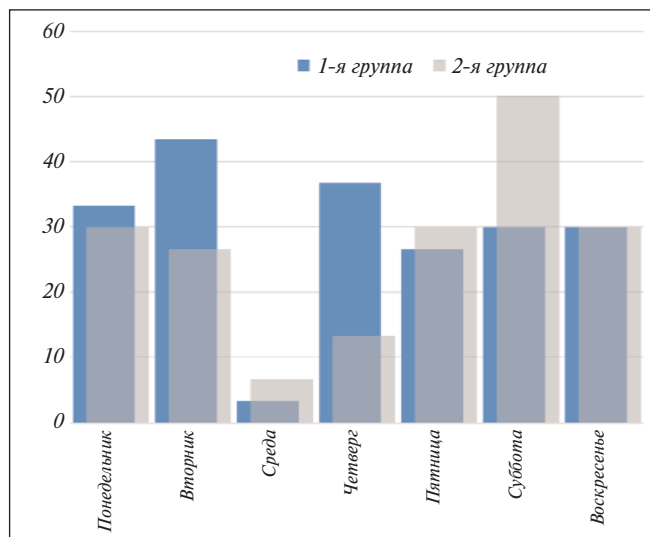


Рис. 5. Циркалунарное распределение (в %) приступов мигрени у пациентов 1-й и 2-й групп

ответствует полученным данным о более выраженном снижении функциональной активности у пациентов этой группы (НП-6). Именно у пациентов 1-й группы в 33% случаев наблюдалось хроническое течение заболевания с частотой

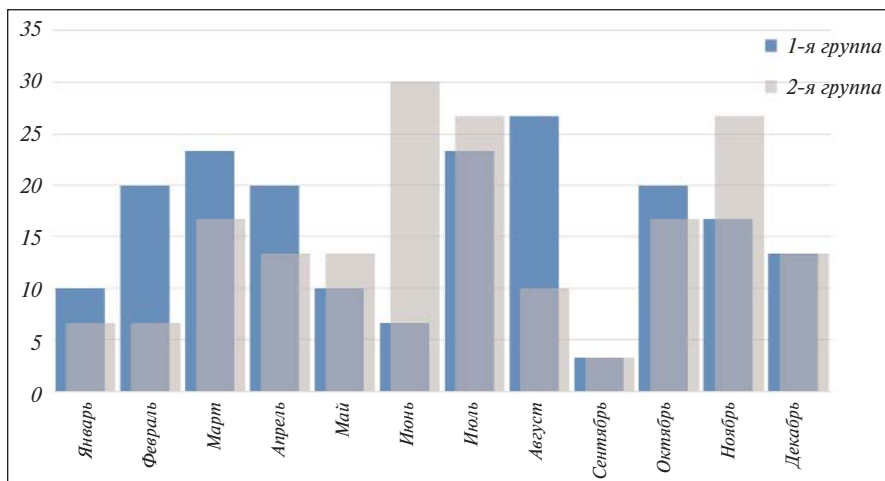


Рис. 6. Цирканнуальное распределение (в %) приступов мигрени у пациентов 1-й и 2-й групп

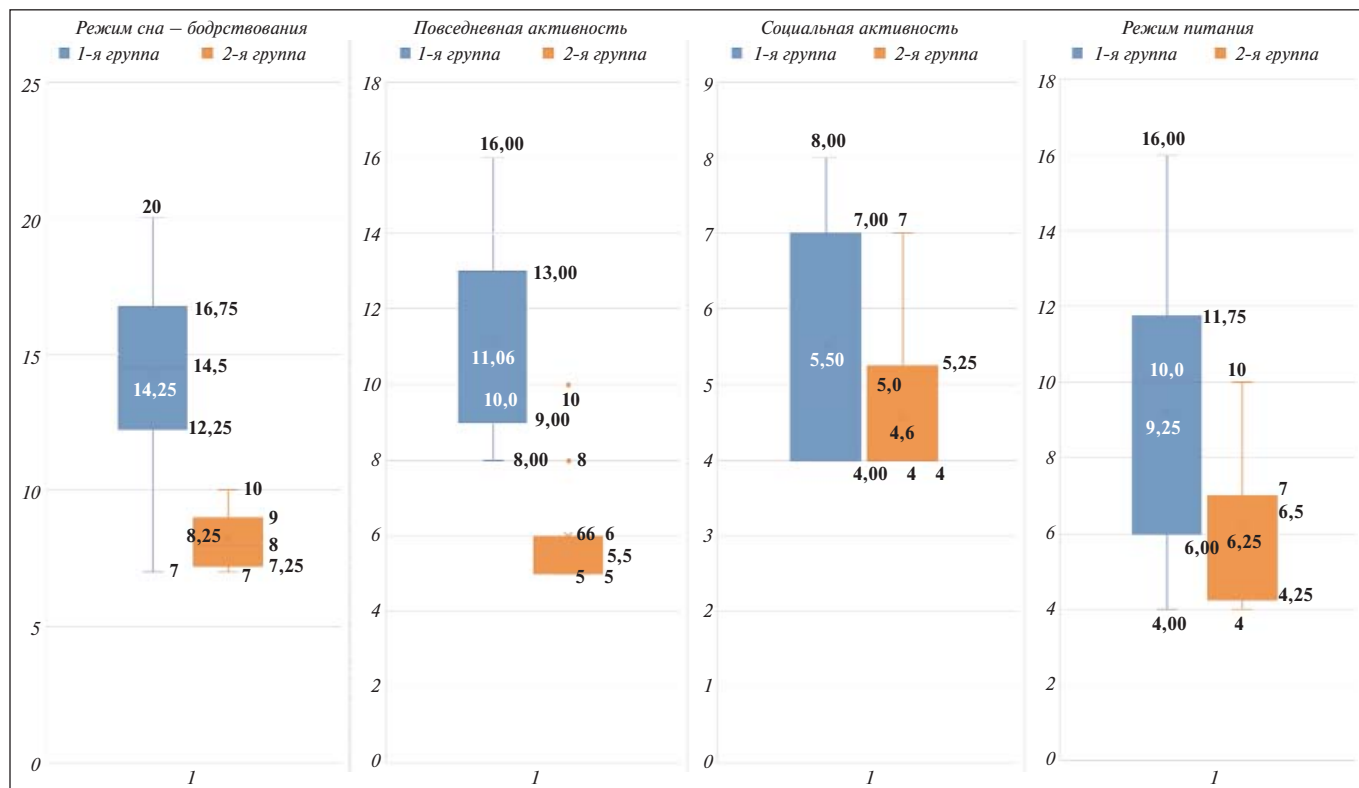


Рис. 7. Биологические ритмы по данным шкалы BRIAN у пациентов 1-й и 2-й групп

приступов ≥ 8 в месяц. Таким образом, расстройства сна существенно влияют на течение мигрени. Это согласуется с данным исследованием закономерностей, приводящих к трансформации эпизодической мигрени в хроническую форму: наличие длительно существующих расстройств сна и субъективная неудовлетворенность ночным сном – важнейшие факторы хронизации мигрени [3].

Основными провоцирующими факторами приступов ГБ в 1-й группе были эмоциональная нагрузка (стресс), недостаточная продолжительность сна (< 7 ч), колебания погоды и авиаперелеты. Проспективные исследования также показывают, что отрицательное влияние на структуру сна оказывают посменная работа и авиаперелеты со сменой часовых поясов [4]. В качестве главной причины нарушений биологических ритмов при быстрой смене часовых поясов рассматривается несоответствие установок внутреннего пейсмейкера (структуры, задающей ритм) локальным временным ориентирам (социальным и биологическим). Подобное расстройство биологических ритмов получило название «синдром смены часового пояса» (синдром реактивной задержки – jet lag). Оно определяется как нарушение, характеризующееся трудностями инициации и поддержания сна, избыточной сонливостью, снижением субъективного ощущения дневной бодрости и сосредоточения, а также соматическими симптомами разной степени выраженности вследствие быстрого перемещения через несколько временных зон [16]. Доказано, что клинически значимые изменения в организме человека проявляются при перемещении уже через два часовых пояса, тем не менее при более продолжительных перелетах у трети путешественников этот симптом может и не наблюдаться. Тяжесть клинических

проявлений зависит от направления перелета (легче всего переносятся перелеты в западном направлении), возраста (хуже реагируют на перелеты пожилые люди). Также отмечается зависимость от хронотипа человека. Пациенты со слабо выраженным вечерним и вечерним хронотипами легче переносят перелет в западном направлении, хуже – в восточном, так как приходится укладываться спать на несколько часов раньше привычного, что приводит к трудностям засыпания [16]. Немаловажное значение для быстрого восстановления биологических ритмов, в том числе режима сна и бодрствования, после авиаперелетов имеет время включения в трудовую деятельность. Механизмы нарушения биологических ритмов и расстройств сна у пациентов с мигренью могут быть схожими.

Инсомния у пациентов с мигренью закономерно сопровождается эмоционально-аффективными нарушениями. В настоящем исследовании детальное изучение нейропсихологических показателей позволило выявить в 1-й группе значимо более высокий уровень лекарственной зависимости, статистически значимое повышение уровня реактивной тревожности и депрессивных расстройств. Показатель личностной тревожности был сопоставим в исследуемых группах. Расстройства сна при этом имели ряд особенностей. У подавляющего большинства пациентов 1-й группы отмечались недостаточная продолжительность сна (< 7 ч), большая продолжительность засыпания (> 30 мин) и плохое качество сна, что значимо отличало их от пациентов 2-й группы. В целом в 1-й группе наблюдалось сочетание нескольких видов жалоб на нарушения сна пре-, интра- и постсомнического характера. Было установлено, что расстройства сна существенно влияют на течение мигрени. Ко-

морбидные психопатологические особенности у пациентов 1-й в группы проявлялись в виде реактивной и личностной тревожности, умеренной депрессии, изменений поведения, свойственных лекарственной зависимости. Эти особенности рассматриваются как ключевые факторы хронизации мигрени [15].

Одной из базовых психофизиологических характеристик, определяющих в том числе и течение различных нейрорегенных расстройств, являются индивидуальные биологические ритмы [17]. Выделение индивидуальных хронотипов может служить дополнительным инструментом для изучения особенностей течения хронических заболеваний, в частности имеющих пароксизмальный характер, например при мигрени. Вместе с тем одной из наиболее ярких моделей нарушения хронобиологических механизмов является инсомния. Проведенный нами анализ биологических ритмов показал, что лица с вечерним и слабо выраженным вечерним хронотипами имеют наибольшие изменения цикла «сон-бодрствование», недостаток сна, снижение его эффективности, что, в свою очередь, отягощает симптомы приступов мигрени, предопределяя их естественное течение и прогноз, т. е. трансформацию в хроническую форму.

Типичным для возникновения приступов мигрени является их четкая связь с определенным временем суток [18]. По данным нашего исследования, имеется несколько ключевых моментов, определяющих тесную связь нарушений сна и приступов мигрени. Анализ данных дневников пациентов с мигренью, которые они вели в течение 12 мес, показал, что в 1-й группе наблюдалось четыре пика суточного распределения приступов. Значительная доля атак приходилась на ранние утренние и дневные часы. Клинические наблюдения показали, что 13,4% атак отмечались во время сна и ранним утром, пробуждая пациентов. J.D. Dexter и T.L. Riley [19] назвали этот феномен «мигренью сна». Традиционно данную закономерность принято связывать с инсомнией и недостаточностью ресторативной функции сна, соответственно, мигрень, возникающую строго в утренние часы, рассматривают как проявление специфического хронотипа.

Продемонстрирована и циркадуарная периодичность мигрени: наиболее высокая частота приступов в 1-й группе отмечалась во вторник и в середине недели (в четверг), а во 2-й группе – в выходные дни. Еженедельный паттерн учащения приступов в выходные дни описан в ряде клинических наблюдений как «мигрень выходного дня» [20–22], что подтверждается результатами нашего исследования.

Несмотря на многочисленные клинические наблюдения, существует всего несколько исследований, оценивающих сезонное распределение приступов мигрени. Анализ дневников ГБ наших пациентов показал, что наибольшее количество приступов мигрени в 1-й группе отмечалось в

зимне-весенний период (февраль-апрель). Выявлена четкая сезонная тенденция к увеличению частоты приступов мигрени в июле-августе с последующим ее уменьшением с октября по январь. Во 2-й группе также регистрировалась статистически значимая тенденция к увеличению частоты приступов мигрени в летние месяцы (июнь, июль) и в конце осени (ноябрь). Подобное сезонное распределение приступов мигрени несколько отличается от данных других исследований, в которых наибольшее количество обращений пациентов с ГБ зарегистрировано весной и в начале лета (21 марта – 20 июня) [23]. Сезонное распределение приступов мигрени закономерно связывают с особенностями функционирования гипоталамических образований и действия эпифизарного гормона мелатонина. Предполагается, что более высокая чувствительность к солнечному свету в межприступный период в летние месяцы может объясняться подавлением секреции мелатонина. Напротив, зимой отмечается пролонгированная секреция мелатонина, что может оказывать позитивный биологический эффект в виде снижения частоты приступов мигрени [24].

Предпринятые в работе попытки определения предикторов десинхронизации биологических ритмов у пациентов с мигренью и нарушениями сна продемонстрировали значительные изменения физиологических ритмов. Выявлены не только качественные и количественные изменения закономерностей сна и бодрствования у пациентов 1-й группы, но и их влияние на тяжесть и течение мигрени. Таким образом, наше исследование позволило установить, что рассогласованность основных околосуточных биологических ритмов может приводить к их дальнейшей десинхронизации и снижению эндогенных защитно-адаптационных механизмов. Нарушение ритмогенных часов, главной функцией которых является упорядоченность фазовых соотношений составляющих биологических ритмов, вероятно, может являться предиктором перехода эпизодической формой мигрени в хроническую.

Заключение. Сосуществование расстройств сна и ГБ не только проявляется в «перекрытии» клинической манифестации, но и в значительной степени предопределяет их естественное течение и прогноз, т. е. трансформацию в хроническую форму. Высокая коморбидность с нарушениями сна способствует трансформации эпизодической мигрени в хроническую – персистирующее состояние, зачастую резистентное к современным методам лечения. В настоящее время не существует доказательных рекомендаций по ведению этих сложных пациентов. Крайне важно выявлять хронические формы мигрени у пациентов с инсомнией, поскольку коррекция нарушений сна является эффективной стратегией лечения и позволяет в большинстве случаев добиться перехода хронической ГБ в эпизодическую форму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: Migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain*. 2016 Dec;17(1):104. Epub 2016 Nov 14.
2. Табеева ГР. Хронобиология мигрени. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2010;110;4(1):104-12. [Tabeeva GR. Chronobiology of migraine.

Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2010;110;4(1):104-12. (In Russ.).
3. Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol*. 2009 Jun;22(3):269-76. doi: 10.1097/WCO.0b013e32832b2387.
4. Peres MF. Melatonin, the pineal gland and

their implications for headache disorders. *Cephalalgia*. 2005;25(6):403-11. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.00889.x
5. Engström M, Hagen K, Björk M, et al. Sleep-related and non-sleep-related migraine: interictal sleep quality, arousals and pain thresholds. *J Headache Pain*. 2013 Aug 6;14:68. doi: 10.1186/1129-2377-14-68.

6. Paiva T, Batista A, Martins P, & Martins A. The Relationship Between Headaches and Sleep Disturbances. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 1995, 35(10), 590–596. doi:10.1111/j.1526-4610.1995.hed3510590.x
7. Morgan I, Fransisco E, Bizu G. Sleep disturbances and quality of life in Sub-Saharan African migraineurs. *J Headache Pain*. 2015 Mar 4;16:18. doi: 10.1186/s10194-015-0504-x.
8. Hasler G, Byusse DJ, Gamma A, et al. Excessive daytime sleepiness in young adults: a 20-year prospective community study. *J Clin Psychiatry*. 2005 Apr;66(4):521-9.
9. Carscadon MA. Evaluation of excessive daytime sleepiness. *Neurophysiol Clin*. 1993 Jan; 23(1):91-100.
10. Refinetti R. *Circadian physiology*. New York: Taylor and Francis; 2006.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658.
12. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd edn. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014
13. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness—eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4(2):97-110.
14. Giglio LM, Magalhaes PV, Andrezza AC, et al. Development and use of a biological rhythm interview. *J Affect Disord*. 2009 Nov; 118(1-3):161-5. doi: 10.1016/j.jad.2009.01.018. Epub 2009 Feb 20.
15. Табеева ГР, Яхно НН. Мигрень. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 624 с. [Tabeeva GR, Yakhno NN. *Migren'* [Migraine]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 624 p.]
16. Полуэктов МГ. Мелатонин и нарушение цикла «сна—бодрствования». Справочник поликлинического врача. 2012;(3):1-4. [Poluektov MG. Melatonin and sleep—wake disorders. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2012;(3):1-4. (In Russ.)].
17. Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, et al. A marker for the end of adolescence. *Curr Biol*. 2004;14(24):R1038-9. doi: 10.1016/j.cub.2004.11.039
18. Alstadhaug KB, Salvesen R, Bekkelung S. 24-hour distribution of migraine. *Headache*. 2008 Jan;48(1):95-100. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00779.x.
19. Dexter JD, Riley TL. Studies in nocturnal migraine. *Headache*. 1975 Apr;15(1):51-62.
20. Torelli P, Cologno D, Manzoni GC. Weekend headache: A possible role of work and life-style. *Headache*. 1999 Jun;39(6):398-408.
21. Osterman PO, Lundberg PO, Lundquist S, et al. Weekly periodicity of headache and the effect of changes in weather on headache. *Ups J Med Sci Suppl*. 1980;31:23-6. doi:10.1007/bf02184436
22. Torelli P, Cologno D, Manzoni GC. Weekend headache: a retrospective study in migraine without aura and episodic tension-type headache. *Headache*. 1999 Jan;39(1):11-20.
23. Brewerton TD, Mark SC. A study of the seasonal variation in migraine. *Headache*. 1990 Jul;30(8):511-3.
24. Claustrat B, Brun J, Chiquet C, et al. Melatonin secretion is supersensitive to light in migraine. *Cephalalgia*. 2004 Feb;24(2):128-33.

Поступила 22.11.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.