

ИНСОМНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ

Евдокимова Е.М., Табеева Г.Р. Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГАОУ ВПО «Первый Московский Государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия.

Цель исследования - выявление роли инсомнии и значения хронобиологических закономерностей течения приступов головной боли в формировании клинических особенностей мигрени и выработке стратегий ее профилактического лечения.

Пациенты и методы. Проведено проспективное, сравнительное исследование 60 пациентов с диагнозом мигрени (с аурой или без ауры) в возрасте от 18 до 65 лет с коморбидным расстройством сна. I группу составили 30 пациентов с мигренью и инсомнией (МИ), II группу - 30 пациентов с мигренью без инсомнии (МБИ). Участие в исследовании предусматривало 4 последующих очных визита на протяжении 12 месяцев.

Результаты. Согласно полученным данным, персистирующие расстройства сна у пациентов с мигренью усугубляли течение основного заболевания: приступы сопровождались большей интенсивностью ГБ, с преимущественной левосторонней локализацией и более высокой продолжительностью. У пациентов в группе мигрени с инсомнией в 33% случаев наблюдалось хроническое течение заболевания с частотой приступов в месяц. Анализ различных биологических ритмов показал, что лица с вечерним и слабо-выраженным вечерним хронотипом в наибольшей степени подвержены изменениям цикла сна – бодрствования, недостатку сна, снижению его эффективности. Анализ данных дневников пациентов с мигренью за 12-месячный период показал, что в группе МИ достоверно

различаются четыре пика суточного распределения приступов, 13.4 % атак возникали во время сна и ранним утром.

Заключение. *Сосуществование расстройств сна и головных болей не только проявляется перекрытием клинической манифестации, но также в значительной степени предопределяет их естественное течение и прогноз. Крайне важно выявлять нарушения сна при мигрени, поскольку их коррекция является эффективной стратегией лечения и позволяет в большинстве случаев добиться обратного регресса хронической цефалгии в эпизодическую форму.*

Ключевые слова: *Мигрень, хроническая мигрень, факторы риска хронификации мигрени, инсомния, цикл сна и бодрствования, хронобиология, биологические ритмы, мелатонин.*

Контакты: Евдокимова Елена Михайловна; chernovalm@inbox.ru

Мигрень является хроническим заболеванием нервной системы, которое вызывает стойкие нарушения повседневного функционирования. По данным исследования бремени хронических неинфекционных заболеваний (Global Burden of Disease), мигрень занимает шестое место по показателю количества лет, прожитых с дезадаптацией [1]. Одним из важных факторов, определяющих бремя этого заболевания, является его высокая коморбидность с целым рядом расстройств, которые имеют самостоятельное значение с точки зрения, как клинической феноменологии, так и выбора стратегий лечения. Среди расстройств, ассоциированных с мигренью, одними из наиболее частых, являются нарушение сна. Их взаимоотношения, несомненно, более тесные, чем могут быть объяснены их случайным сосуществованием у одного пациента. Например, недостаточная или избыточная продолжительность сна, смена часовых поясов могут спровоцировать головную боль, а избыточный сон в определенные дни закономерно сопровождается тяжелым приступом мигрени – феномен, известный как «мигрень выходного дня» [2]. Изучение факторов,

приводящих к трансформации эпизодической мигрени в хроническую форму, выявило, что наличие длительно существующих расстройств сна и субъективная неудовлетворённость ночным сном - это важнейшие факторы, отвечающие за хронификацию мигрени [3]. Так, М. F. Peres с соавт. [4], изучая особенности течения эпизодической и хронической мигрени у 200 пациентов, выявили, что в 46.5% случаев отмечалось закономерное возникновение приступов мигрени после изменения режима сна. При этом достоверно 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 обратной трансформации хронической мигрени в эпизодическую. Известно, что как мигрень, так и нарушения сна часто сопровождаются тревогой и депрессией и закономерно провоцируются стрессогенными факторами. Среди пациентов с мигренью примерно одна треть (24%-42%) испытывают атаки, почти исключительно связанные со сном или при пробуждении, что обуславливает многие особенности проявлений заболевания у этой категории больных [5].

Распространённость инсомнии у пациентов с мигренью варьирует от 21 % до 69% [6]. В популяционном исследовании I. Morgan с 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% жаловались на повышенную дневную сонливость и 42.8% респондентов отмечали низкую эффективность сна (<65%), что достоверно отличало этих пациентов от лиц контрольной группы. Чрезмерная дневная сонливость дезадаптирует пациентов, влияя на качество их жизни, зачастую эпизоды сонливости носят императивный характер и сочетаются с дефицитом внимания. В общей популяции их распространенность колеблется в пределах 10-20% [8]. Известно, что около

25% лиц, страдающих мигренью, в различные фазы приступа испытывают выраженную сонливость [8]. Дневная сонливость является характерным атрибутом для пациентов с хронической мигренью и служит фактором, детерминирующим ее трансформацию в хроническую форму заболевания [9].

Одной из самых характерных особенностей возникновения приступов мигрени является чёткая связь с определённым временем суток. В клинических исследованиях периодичности мигрени предметом особого интереса являются циркадианный (околосуточный), циркатидаальный (околоприливной), циркалуннарный (окололунный), циркааннуальный (окологодовой) ритмы [10]. Выяснение закономерностей хронобиологического течения мигрени с этих позиций представляется важным для понимания многообразия клинических форм этого заболевания. Кроме того изучение особенностей и других разновидностей биологических ритмов пациентов, включающих не только режим сна и бодрствования, а также режим питания, повседневную активность, влияние фундаментальных свойств хронотипа человека поможет выявить новые закономерности формирования мигрени, а также разработать новые подходы ведения пациентов.

Целью данного исследования является выявление роли инсомнии и значения хронобиологических закономерностей течения приступов головной боли в формировании клинических особенностей мигрени и выработке стратегий ее профилактического лечения.

Пациенты и методы. Проведено проспективное, сравнительное исследование 60 пациентов с диагнозом мигрени (с аурой или без ауры) в возрасте от 18 до 65 лет. I группу составили 30 пациентов с мигренью с инсомнией (МИ), средний возраст которой составил $42,5 \pm 11$ лет с преимущественным доминированием женщин (93%, $n=28$) (соотношение М:Ж = 1:14). II группу составили 30 пациентов с мигренью без инсомнии (МБИ), средний возраст которых был $32,7 \pm 5,8$ лет; число лиц женского

пола преобладало (87%, n=26) (соотношение М:Ж= 1:6,5). В исследование были включены пациенты с эпизодической и хронической формой мигрени, диагноз которой устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головных болей 3-бета версии (2013) [11]. Диагностику инсомнии проводили в соответствии с критериями 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 4 последующих очных визита в параллельных группах, в ходе которых оценивались следующие характеристики: частота, выраженность сопутствующих симптомов, количество приступов, количество дней с головной болью на протяжении месяца, выявление триггерных факторов. Ежедневно пациентами заполнялись дневники головной боли, режима сна. Кроме того, изучались показатели степени влияния головной боли на общее состояние и качество жизни (индекс НГТ-6), выраженность боли и степень дезадаптации, обусловленные мигренью (MIDAS), количество принимаемых обезболивающих препаратов. Оценивались также их потенциальные эффекты при помощи Лидского опросника зависимости (LDQ). С целью более точной оценки нарушений качества сна анализировался Питтсбургский опросник индекса качества сна (PSQI). Изучались показатели степени выраженности дневной сонливости при помощи шкалы сонливости Эпфорта (ESS). Пациенты заполняли протокол исследования нарушений сна. Хронотипическая принадлежность пациентов (утренний - вечерний тип) оценивалась при помощи анкеты Остберга в модификации профессора С.И. Степановой (MEQ) [13], биологические ритмы (режим сна-бодрствования, питания, повседневной и социальной деятельности) изучались по данным анкет основных биологических ритмов (Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry, BRIAN) [14]. Оценка уровня депрессии проводилась при

помощи шкалы депрессии Бека. Анализ ситуативной и личностной тревожности осуществлялся по шкале самооценки Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина. Околосуточное (циркадианное), месячное (циркалуннарное), околוגодовое (цирканнуальное) распределение приступов мигрени оценивалось по данным дневников головной боли и сна. Во время заключительного четвертого очного визита (через 365 дней) оценивались характеристики мигренозных приступов по дневникам головной боли (ГБ), качества сна; производился анализ околугодового (циркааннуальная периодичность) распределения приступов мигрени, контролировалась эффективность лечения.

Статистический анализ осуществлялся в зависимости от распределения выборочной совокупности при помощи параметрических критериев Стьюдента и Фишера или непараметрических показателей Вилкоксона и Колмогорова-Смирнова. Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, размах, число валидных случаев для количественных переменных); число, доля и распределение для качественных переменных. Результаты расценивались как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ демографических характеристик исследуемых групп показал, что в I группе пациентов (МИ) 20 (67%) пациентов имели эпизодическую форму мигрени с частотой приступов в среднем $4,6 \pm 2,6$ в месяц; 33% пациентов ($n=10$) страдали хронической формой мигрени ≥ 8 приступов в месяц). 40% ($n=12$) пациентов указывали на наличие зрительной ауры в группе, интенсивность ГБ во время приступа составила в среднем $9 \pm 0,8$ баллов по ВАШ. Среднее значение продолжительности приступа при эпизодической форме мигрени составило $23,9 \pm 20,7$ часов ($p < 0,05$), при хронической - $32,6 \pm 21,4$ часа ($p < 0,05$). Исходно во II группе (МБИ) 30 пациентов (100%) имели эпизодическую форму мигрени, с частотой $2,3 \pm 1,4$ приступа в месяц, доминирующее количество которых возникали без ауры

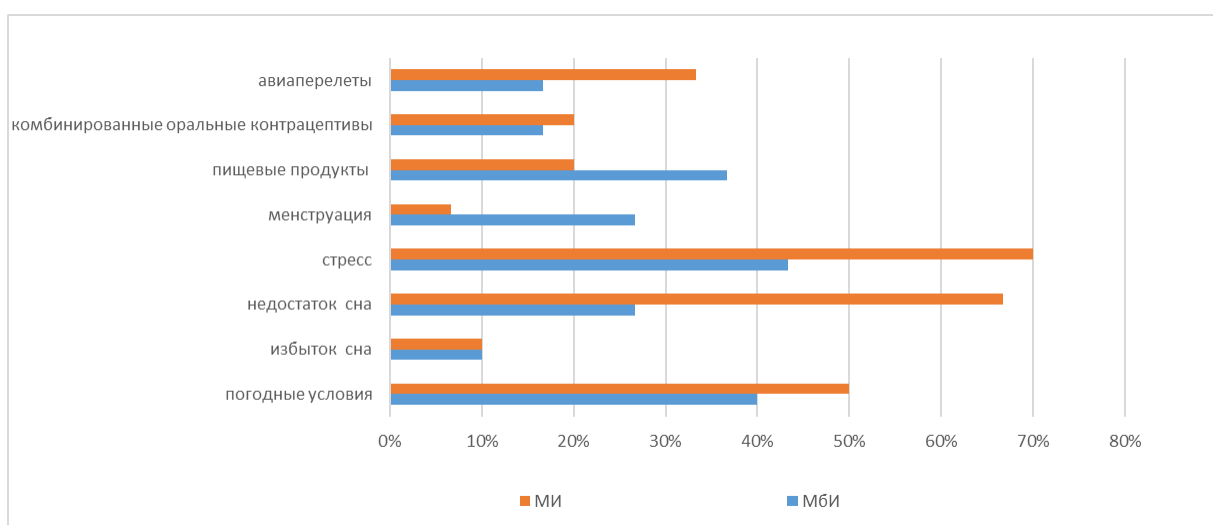
(79%). Интенсивность ГБ во второй группе была $8,3 \pm 1,1$ баллов. У обследованных пациентов во II группе была выявлена клинически значимая меньшая продолжительность мигренозной атаки – $13,8 \pm 13,47$ часов ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациентов, испытывающие расстройства сна. По хромотипической принадлежности пациентов в I группе 17 пациентов (57%) принадлежали к слабо-выраженному вечернему типу; в группе МБИ преобладающее большинство (61%, $n=19$) было представлено аритмичным (индифферентным) хромотипом. Пациенты I группы имели более высокую интенсивность ГБ, с преимущественной левосторонней локализацией боли при приступах мигрени, сопровождаемых тошнотой, фотофобией, фонофобией. Во II группе пациенты указывали на преобладание ГБ справа, достоверных различий выраженности сопутствующих симптомов в группах выявлено не было. Сравнение исходных характеристик исследуемых групп представлены в табл. 1.

Таблица 1. *Сравнительный анализ демографических показателей и сопутствующих симптомов в исследуемых группах*

Характеристики	МИ $n=30$	МБИ $n=30$
Возраст, лет	$42,5 \pm 11$	$32,7 \pm 5,8$
Мужчины	7% ($n=2$)	13% ($n=4$)
Женщины	93% ($n=28$)	87% ($n=26$)
Хромотип:		
<i>четко выраженный утренний</i>	0%	0%
<i>слабо-выраженный утренний</i>	0%	3% ($n=1$)
<i>аритмичный (индифферентный)</i>	43% ($n=13$)	61% ($n=19$)
<i>слабо-выраженный вечерний</i>	57% ($n=17$)	36% ($n=10$)
<i>четко выраженный вечерний</i>	0%	0%
Эпизодическая форма	67% ($n=20$)	100% ($n=30$)
Хроническая форма	33% ($n=10$)	0%

Наличие ауры	40% (n=12)	21% (n=6)
Отсутствие ауры	60% (n=18)	79% (n=24)
Частота приступов /мес	4,6±2,6	2,3±1,4
Оценка выраженности боли по ВАШ	9±0,8	8,3±1,1
Локализация боли		
<i>справа</i>	37%(n=11)	67%(n=20)
<i>слева</i>	57%(n=17)	23%(n=7)
<i>симметрично</i>	7%(n=2)	10%(n=3)
Сопутствующие симптомы		
<i>Тошнота</i>	100%(n=30)	97%(n=29)
<i>Рвота</i>	63%(n=19)	57%(n=17)
<i>Фотофобия</i>	83%(n=25)	73%(n=22)
<i>Фонофобия</i>	90%(n=27)	73%(n=22)
<i>Осмофобия</i>	40%(n=12)	37%(n=11)

Рисунок 1. Сравнительный анализ частоты триггерных факторов в исследуемых группах



Условные обозначения: *МИ*- мигрень с инсомнией; *МБИ*- мигрень без инсомнии.

Согласно дневникам в группе пациентов с МИ основными провоцирующими факторами служили эмоциональные нагрузки (стресс) (70%), недостаток сна (67%), смена метеорологических условий (50%) и авиаперелеты (33%). В группе МБИ пациенты указывали, что основными триггерными факторами для них были: эмоциональные нагрузки (43%), погодные колебания (40%) и прием пищевых продуктов, таких как красное вино, сладости, шоколад, сыр, кофе (37%) (Рис. 1).

Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 2, среднее значение показателя степени влияния ГБ на общее состояние и качество жизни (индекс НГТ-6) составил в группе МИ - $59,9 \pm 4,6$ баллов ($p=0.01$), что соответствует существенному влиянию мигренозной боли на бытовую, профессиональную и социальную активность, а также высокому уровню психологического дистресса у пациентов с нарушением сна. Во второй группе с МБИ индекс НГТ-6 оценивался в $49,2 \pm 3,9$ баллов ($p=0.01$), что соответствует «незначительному» влиянию мигрени на повседневную активность. Анализ нейропсихологических показателей выявил в первой группе МИ в сравнении с группой МБИ достоверно более высокий уровень лекарственной зависимости, статистически значимое повышение уровня реактивной тревоги, депрессивных расстройств. Показатель личностной тревожности был сопоставим в исследуемых группах. Выраженность боли и степень дезадаптации, обусловленной мигренью, по результатам подсчета баллов по шкале MIDAS в обеих исследуемых группах соответствовал значению выраженного ограничения повседневной активности (1 балл соответствует IV степени тяжести) [15].

Таблица 2. Нейропсихологические показатели и характеристика сна в исследуемых группах

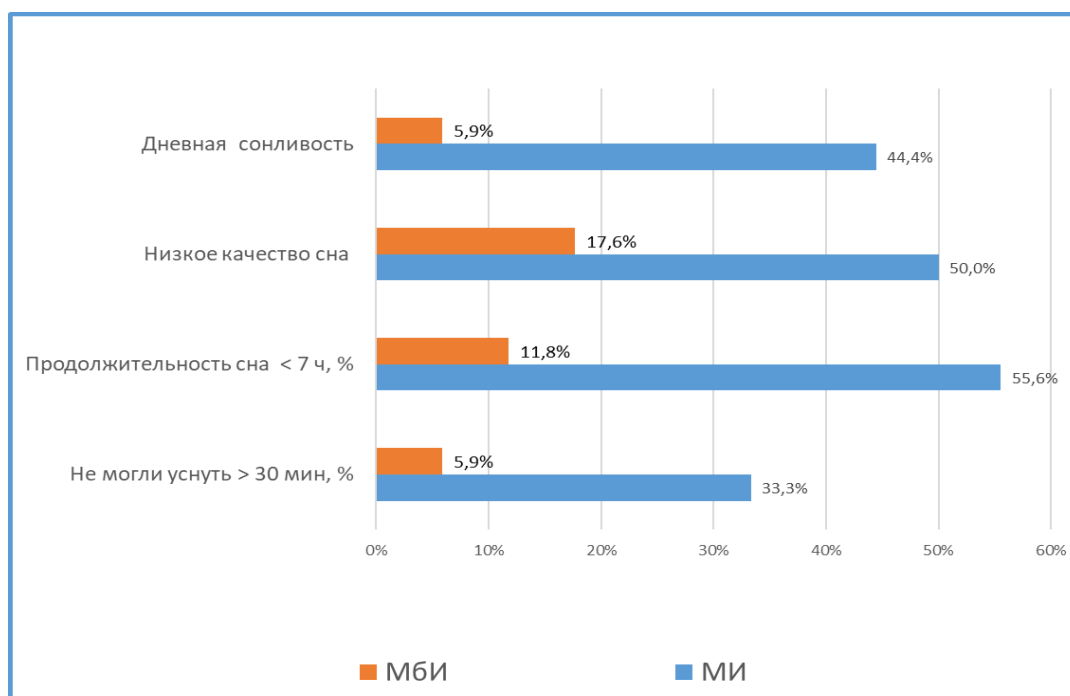
Показатель	МИ	МБИ
PSQI	$16,2 \pm 7,3^*$	$5 \pm 1,1$
Шкала сонливости	$10,7 \pm 2,7^*$	$5,1 \pm 2,5$

Эпфорта		
НТ-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
Лидский опросник зависимости	8,5 ± 4,5*	5 ± 1,4
Тест депрессии Бека	12,8 ± 7,6*	6 ± 4,1

*Условные обозначения: МИ- мигрень с инсомнией; МБИ- мигрень без инсомнии. *- достоверные различия между группами МИ и МБИ, $p < 0,05$*

В ходе сравнительного анализа клинических особенностей сна в группе МИ и МБИ были установлены достоверные отличия по следующим показателям: средняя продолжительность сна в группе МИ составила 6.8 ± 0.9 ч ($p=0,014$), в группе пациентов с МБИ - $7.4 \pm 0,8$ ч ($p=0,012$); более чем у половины больных в I группе отмечены жалобы на низкое качество сна (по данным PSQI 1.5 ± 0.7 балла, $p=0.05$); на продолжительное засыпание (>30 мин) - PSQI $2,1 \pm 0.9$ баллов ($p=0.045$), средняя продолжительность засыпания составила $46,9 \pm 35.0$ минут в I группе ($p=0.04$), во II группе – 7.9 ± 3.6 минут ($p=0.05$) (Рис. 2).

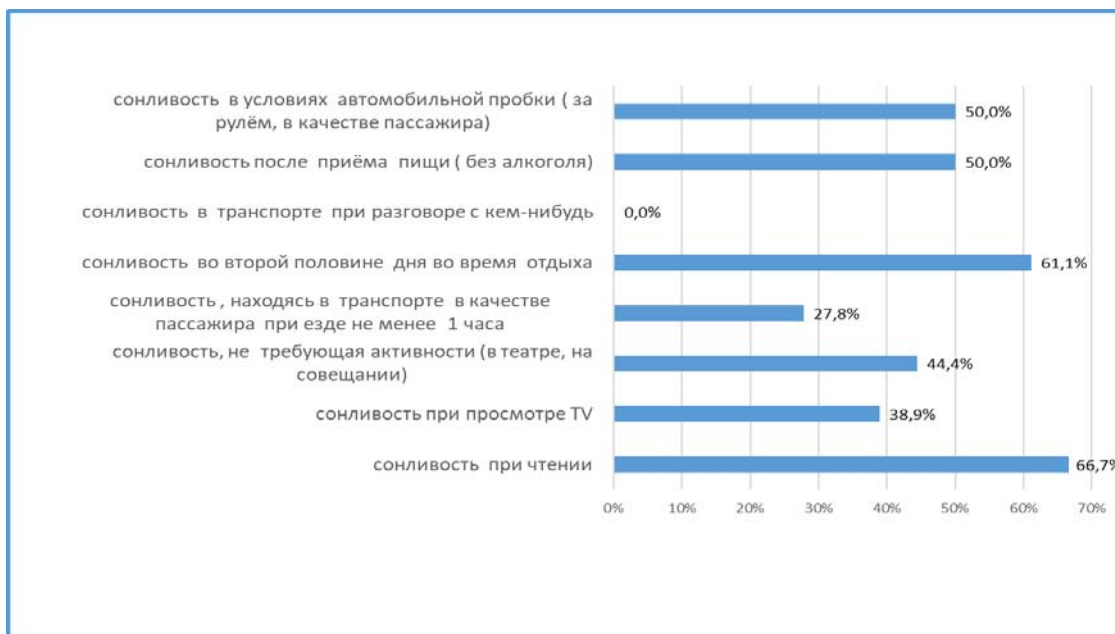
Рисунок 2. Расстройства сна у пациентов с мигренью по данным шкалы PSQI в исследуемых группах



Условные обозначения: МИ- мигрень с инсомнией; МБИ- мигрень без инсомнии.

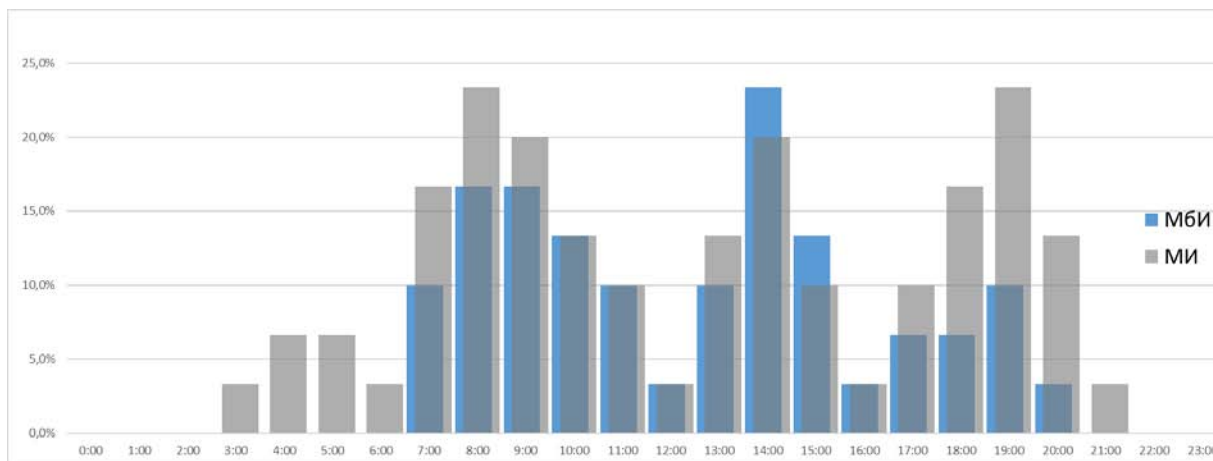
У больных в группе МИ присутствовала клинически значимая дневная сонливость: в среднем ее значение в I группе составило 10.7 ± 2.7 баллов ($p=0.027$) по сравнению с 5.1 ± 2.5 баллами ($p=0.036$) во II группе (при значениях нормы не более 9 баллов). Наибольшее проявление сонливости пациенты в группе МИ испытывали при чтении и в дневные часы 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)

Рисунок 3. Шкала дневной сонливости Эпфорта у пациентов с мигренью и расстройством сна.



Анализ данных дневников пациентов с МИ и с МБИ с фиксацией времени возникновения атак в течение дня за 12-месячный период показал, что в группе МИ различаются четыре пика суточного распределения приступов: с 3.00 до 5.00 ч; с 7.00 до 10.00ч; с 13.00 до 15.00ч, с 17.00 до 20.00 ч. ($p < 0.05$). Значительная доля частоты атак приходилась на ранние утренние и утренние часы, так 13.4% приступов приходились промежутке от 4 до 5 часов утра, большее число атак 23,3% отмечалось в 8.00ч и 19.00ч.; в середине дня в 14.00 ч- 20% всех мигренозных приступов приходились на данный интервал ($p < 0,05$) (Рисунок 4). В группе пациентов с МБИ циркадианная периодичность мигрени имела три пика распределения в течение суток, в отличие от I группы: с 7.00 до 10.00ч, с 13.00 до 15.00ч, с 18.00 до 20.00ч. ($p < 0.05$). В целом суточное распределение приступов мигрени во второй группе приходилось на утренние и дневные часы: 16.7% приступов мигрени наблюдались от 8 до 9 ч., максимальное число атак регистрировались в 14ч - 23.3%. ($p < 0,05$). (Рис.4)

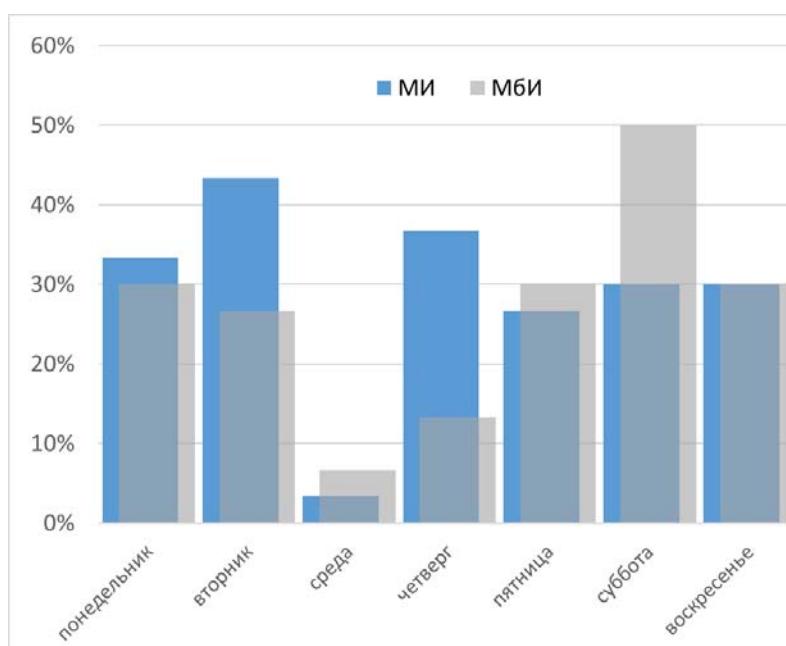
Рисунок 4. Циркадианное распределение приступов мигрени в исследуемых группах.



Условные обозначения: МИ- мигрень с инсомнией; МБИ- мигрень без инсомнии; *- достоверные различия между группами МИ и МБИ. $p < 0,05$.

Детальное изучение циркалуннарного распределения приступов мигрени за 12-месячный период показал, что наиболее высокая частота приступов в группе МИ отмечается во вторник (43%) и в середине недели в четверг (37%), в меньшей степени понедельник (33%), субботу и воскресенье регистрировалось также 33% приступов, ($p < 0,05$). (Рис. 5)

Рисунок 5. Циркалуннарное распределение приступов мигрени в исследуемых группах

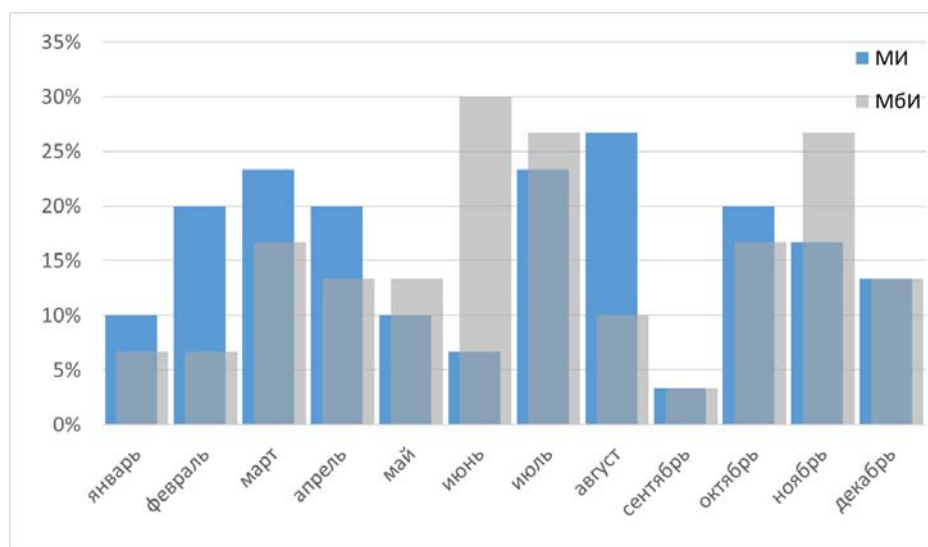


*Условные обозначения: МИ- мигрень с инсомнией; МБИ- мигрень без инсомнии; *- достоверные различия между группами МИ и МБИ. $p < 0,05$.*

В ходе сравнительного анализа в группе МБИ, наиболее высокая частота приступов приходилась на выходные дни: 30% атак мигрени приходились на конец рабочей недели в пятницу, при этом 50% приступов мигрени регистрировались в субботу, в воскресенье - 30%.; несколько меньше приступы беспокоили пациентов во вторник (27%). Значительное снижение атак пациенты отметили в середине недели (среда, четверг). (Рис. 5).

Как свидетельствуют данные представленные на Рис. 6 за 12-месячный период проспективный анализ дневников головной боли пациентов в обеих исследуемых группах показал, что наибольшее количество сезонного распределения приступов мигрени в группе МИ отмечался в зимне-весенний период и в середине лета (февраль- 20%, март -23%, апрель-20%) и был выявлен четкий сезонный тренд увеличения частоты приступов мигрени в июле–августе (23% и 27% соответственно), с последующим уменьшением частоты приступов с октября по январь ($p < 0.05$). В группе МБИ также регистрировался статистически значимый тренд увеличения частоты приступов мигрени в летние месяцы (июнь -30%, июль-27%) и в конце осени – ноябрь - 27% атак мигрени испытывали пациенты во второй группе ($p < 0.05$). Наименьшее число пациентов во второй группе отмечали у себя дезаптирующие приступы в зимне-весенние сезоны (Рис. 6).

Рисунок 6. Цирканнуальное распределение приступов мигрени в исследуемых группах.

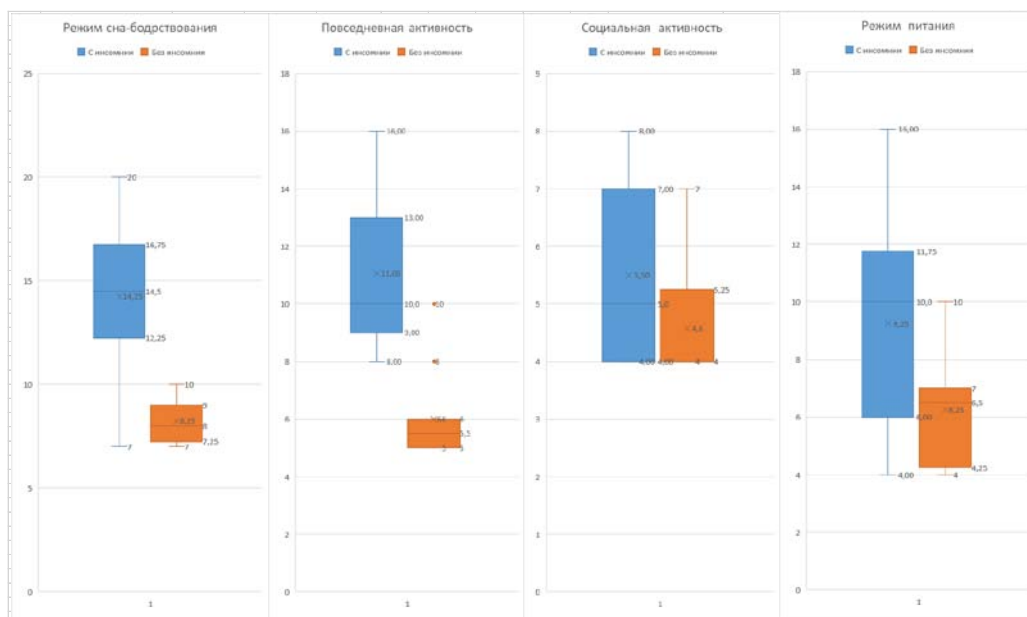


Условные обозначения: МИ- мигрень с инсомнией; МБИ- мигрень без инсомнии; *- достоверные различия между группами МИ и МБИ. $p < 0,05$.

Анализ биологических ритмов в обеих исследуемых группах продемонстрировал значительный и достоверный сдвиг в группе пациентов МИ. Показатели всех четырех шкал показаны на рисунке 7. Так, среднее значение паттерна сна и бодрствования по данным шкалы BRIAN в группе МИ варьировало в диапазоне $14,3 \pm 3,4$ балла vs $8,3 \pm 1,0$ баллов в группе МБИ ($p < 0,05$). Уровень повседневной личностной активности, затрагивающий все сферы профессиональной и бытовой деятельности, физическую и сексуальную активность, способность придерживаться ежедневному расписанию на протяжении последних 15 дней в группе МИ составило $11,1 \pm 2,4$ балла, по сравнению с группой МБИ., где данный показатель не превышал значения $6 \pm 3,4$ балла ($p < 0,05$). Подобные различия получены при анализе социальной активности пациентов в обеих группах ($5,5 \pm 1,6$ баллов vs $4,6 \pm 1,0$ баллов, $p < 0,05$). Пациенты группы МИ чаще указывали на затруднения межличностных отношений со значимыми для них людьми. Наблюдалась более значимая поведенческая зависимость от электронных носителей (гаджетов), телевидения и интернета, что влияло на дальнейшее планирование ежедневного распорядка дня. В группе МИ 50% пациентов указывали на

невозможность поддержания режима питания, частые пропуски пищи, трудности поддержания одинаковой порционности еды, злоупотребления кофеин-содержащими напитками и кондитерскими изделиями ($9,3 \pm 3,3$ vs $6,3 \pm 1,8$ баллов, $p < 0,05$).

Рисунок 7. Сопоставление биологических ритмов по данным шкалы BRIAN в исследуемых группах



*Примечания: *- достоверные различия между группами МИ. и МБИ. $p < 0,05$.*

Обсуждение. Согласно полученным данным, персистирующие расстройства сна, протекающие в форме инсомнии у пациентов с мигренью, усугубляли течение основного заболевания: приступы сопровождались большей интенсивностью ГБ ($9 \pm 0,8$ баллов), с преимущественной левосторонней локализацией и более высокой продолжительностью. У 40% пациентов группы МИ приступы сопровождались зрительной аурой. Это находится в соответствии с полученными данными более выраженного снижения функциональной активности пациентов этой группы по данным теста НИТ-6. В ходе исследования именно у пациентов в группе мигрени с инсомнией в 33% случаев наблюдалось хроническое течение заболевания с частотой ≥ 8 приступов в месяц. Существующие расстройства сна, таким образом, влияют

существенным образом на течение мигрени. Это соответствует данным исследования закономерностей, приводящих к трансформации эпизодической мигрени в хроническую форму, которые демонстрируют, что наличие длительно существующих расстройств сна и субъективная неудовлетворённость ночным сном - это важнейшие факторы, отвечающие за хронизацию мигрени [3].

Основными провоцирующими факторами приступов головной боли в группе МИ пациентами были эмоциональная нагрузка (стресс), недостаточная продолжительность сна (менее 7 часов), смена метеорологических условий и авиаперелеты. Проспективные исследования также показывают, что отрицательное влияние на структуру сна оказывает посменная работа и авиаперелёты со сменой часовых поясов [4]. В качестве главной причины развития нарушений биологических ритмов при быстрой смене часовых поясов рассматривается несоответствие установок внутреннего пейсмейкера (структуры, задающей ритм) с локальными временными ориентирами (как социальными, так и биологическими). Подобное расстройство срыва биологических ритмов получило название синдром смены часового пояса (синдром реактивной задержки – jet lag). Оно определяется как расстройство, 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 1/3 путешественников могут и не испытывать проявления данного симптома. Тяжесть клинических проявлений зависит от направления перелета (легче всего переносятся перелеты в западном направлении), возраста (хуже переносят перелёты лица пожилого возраста).

Также имеется зависимость от хронотипа человека. Слабо-выраженный вечерний и вечерний типы легче переносят перелет в западном направлении, хуже в восточном, так как человеку приходится укладываться спать на несколько часов раньше привычного времени, что приводит к трудностям засыпания [16]. Одним из немаловажных условий быстрого восстановления биологических ритмов, в том числе режима сна и бодрствования, при авиаперелетах играет время включения в трудовую деятельность. Закономерности нарушений биологических ритмов и формирование нарушений сна у пациентов с мигренью могут иметь схожий механизм.

Расстройства сна у пациентов с мигренью закономерно сосуществуют с эмоционально-аффективными нарушениями. В данном исследовании детальное изучение нейропсихологических показателей позволило выявить в первой группе МИ достоверно более высокий уровень лекарственной зависимости, статистически значимое повышение уровня реактивной тревоги и депрессивных расстройств у пациентов. Показатель личностной тревожности был сопоставим в исследуемых группах. Характер инсомнических расстройств при этом отличает целый ряд особенностей. В их клинической картине у всех пациентов в группе МИ были установлены достоверные отличия по целому ряду показателей: в подавляющем большинстве случаев пациенты отмечали недостаточную продолжительность сна (<7 ч), высокую продолжительность засыпания (> 30 мин) и низкое качество сна, что достоверно отличало их от пациентов группы МБИ. В целом в I группе отмечалось сочетание нескольких видов жалоб на нарушения сна пре-, интра- и постсомнического характера. В ходе данного исследования было установлено, что существующие расстройства сна влияют существенным образом на течение мигрени. Коморбидные психопатологические особенности у пациентов в группе с инсомнией, проявляющиеся в виде реактивной и личностной тревожности,

умеренной депрессии, изменения характера поведенческого паттерна пациентов, свойственного для лекарственной зависимости. Эти особенности рассматриваются как ключевые факторы хронификации мигрени [15].

Одной из базовых психофизиологических характеристик, определяющих в том числе и особенности течения различных нейрогенных расстройств, является индивидуальный паттерн биологических ритмов [17]. Выделение различных индивидуальных хронотипов может служить дополнительным инструментом для изучения особенностей течения хронических заболеваний, в особенности имеющих пароксизмальный характер течения, например при мигрени. С другой стороны, одной из наиболее ярких моделей нарушений хронобиологических механизмов является инсомния. Проведенный в нашем исследовании анализ различных биологических ритмов показал, что лица с вечерним и слабо-выраженным вечерним хронотипом в наибольшей степени подвержены к изменениям цикла сна – бодрствования, недостатку сна, снижению его эффективности, которые в свою очередь выступают, как причины, отягощающие клиническую манифестацию сосуществующих приступов мигрени, предопределяя их естественное течение и прогноз. Одной из самых характерных особенностей возникновения приступов мигрени является четкая связь с определенным временем суток [18]. По данным проведенного настоящего исследования можно выделить несколько ключевых моментов, определяющих тесные взаимоотношения между нарушениями сна и приступами мигрени. Анализ данных дневников пациентов с мигренью за 12-месячный период показал, что в группе МИ достоверно различаются четыре пика суточного распределения приступов: с 3.00 до 5.00 ч; с 7.00 до 10.00ч; с 13.00 до 15.00ч, с 17.00 до 20.00 ч. Значительная доля частоты атак приходилась на ранние утренние и дневные часы. Клинические наблюдения показали, что 13.4 % атак возникали во время сна и ранним утром, пробуждая пациентов. J.D. Dexter и T.L. Riley обозначили этот феномен как «мигрень сна» [19].

Традиционно данную закономерность принято связывать с инсомнией и недостаточностью ресторативной функцией сна и, соответственно мигрень, возникающую строго в утренние часы, рассматривают как, как проявление специфического хронотипа. Продемонстрирована и циркалуннарная периодичность мигрени: наиболее высокая частота приступов в группе МИ отмечается во вторник (43%) и в середине недели в четверг (37%), а в группе МБИ наиболее высокая частота приступов приходилась на выходные дни. Описание еженедельного паттерна учащения приступов в выходные дни в сравнении с другими днями недели, известно из клинических наблюдений и описывается как «мигрень выходного дня» [20-22], что подтверждается результатами проведенного исследования.

Несмотря на многочисленные клинические наблюдения, существует всего несколько единичных исследований, оценивающих сезонное распределение приступов мигрени. В ходе настоящего исследования анализ дневников головной боли пациентов в обеих исследуемых группах за 12-месячный период показал, что наибольшее количество сезонного распределения приступов мигрени в группе МИ отмечался в зимне-весенний период (февраль-апрель). Был выявлен четкий сезонный тренд увеличения частоты приступов мигрени в июле–августе, с последующим уменьшением частоты приступов с октября по январь. В группе МБИ также регистрировался статистически значимый тренд увеличения частоты приступов мигрени в летние месяцы (июнь, июль) и в конце осени (ноябрь). Подобный паттерн распределения приступов мигрени несколько отличается от данных других исследований, изучающих периодичность мигрени, в которых выявлено, что наибольшее количество обращений среди пациентов с мигренью отмечается в весенний период (21 марта -20 июня) [23]. Сезонное распределение приступов мигрени закономерно связывают с особенностями функционирования гипоталамических образований и

эпифизного гормона мелатонина. Предполагается, что более высокая чувствительность к солнечному свету в межприступный период в летние месяцы может быть ассоциирована с подавлением секреции мелатонина. Напротив, в зимнее время отмечается пролонгированная секреция мелатонина, что может оказывать позитивный биологический эффект на снижение частоты приступов мигрени [24].

Предпринятые в работе попытки определения предикторов десинхронизации биологических ритмов у пациентов с мигренью, испытывающих нарушения сна, продемонстрировали значительные изменения паттерна физиологических ритмов. Были выявлены не только качественные и количественные изменения закономерностей сна и бодрствования в I группе, но и показано их влияние на тяжесть и течение мигрени. Таким образом, наше наблюдение показало, что рассогласованность основных физиологических околосуточных биологических ритмов человека, может приводить к их дальнейшей десинхронизации, снижая эндогенные защитно-адаптационные механизмы человека. «Срыв» ритмогенных часов, главной функцией которых является упорядоченность фазовых соотношений составляющих биологических ритмов у пациентов с эпизодической формой мигрени, вероятно, может являться предиктором хронификации заболевания.

Заключение: Сосуществование расстройств сна и головных болей не только проявляется перекрытием клинической манифестации, но также в значительной степени предопределяет их естественное течение и прогноз. Высокая коморбидность с нарушениями сна способствует трансформации эпизодической мигрени в хроническое, персистирующее состояние, зачастую резистентное к современным методам лечения. К настоящему времени доказательных рекомендаций по ведению этих сложных пациентов не существует. Крайне важно выявлять в этих случаях хронические формы мигрени, поскольку коррекция нарушений сна в этих случаях является

эффективной стратегией лечения и позволяет в большинстве случаев добиться обратного регресса хронической цефалгии в эпизодическую форму.

Литература

1. Steiner TJ., Stovner LJ., Vos T. GBD 2015: Migraine is the third cause of disability in under 50s. *The Journal of Headache and Pain*. 2016;17:104. doi:10.1186/s10194-016-0699-5
2. Табеева Г. Р. Хронобиология мигрени. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2010;110;4(1):104-112.
3. Bigal ME., Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol*. 2009;22:269-276. doi:10.1097/wco.0b013e32832b2387
4. Peres MF., Stiles MA. et al. Chronobiological features in episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2003; 23:590–1.
5. Engstrøm M., Hagen K., Bjørk M., Gravdahl GB., Sand T. Sleep-related and non-sleep-related migraine: interictal sleep quality, arousals and pain Thresholds. *The Journal of Headache and Pain* 2013, 14:68. doi:10.1186/1129-2377-14-68.
6. Paiva T., Martins P., Batista A., Esperanca P., Martins I. Sleep disturbances in chronic headache patients: a comparison with healthy controls. *Headache*. 1994;5:135–41. 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. *The Journal of Headache and Pain*. 2015;1:1-8. doi:10.1186/s10194-015-0504-x
8. Hasler G., Byusse DJ., Gamma A., Ajdacic V., Eich D., Rössler W. Excessive daytime sleepiness in young adults: a 20-year prospective community study. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66 (4): 521-529. doi:10.4088/jcp.v66n0416
9. Carscadon MA. Evaluation of excessive daytime sleepiness. *Neurophysiol. Clin*. 1993; 23(1): 91-100. doi:10.1016/s0987-7053(05)80287-4

10. Refinetti R. *Circadian physiology*. New York, USA; Taylor and Francis, 2006. doi:10.1201/9781420039016
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed (beta version) *Cephalalgia*. 2013; 33 (9):629–808: doi:10.1177/0333102413485658
12. American Academy of Sleep Medicine. *ICSD-2 – International Classification of Sleep Disorders*, 3d edition, pocket version: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014. doi:10.3109/9781616310059-3
13. Horne JA, Ostberg O (1976) A self-assessment questionnaire to determine morningness–eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 4(2):97–110.
14. L. Giglio, P.V. Magalhães et al. Development and use of a biological rhythm interview. *Journal of Affective Disorders* 118 (2009) 161–165. doi:10.1016/j.jad.2009.01.018
15. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011-624с.
16. М.Г. Полуэктов. Мелатонин и нарушение цикла «сна–бодрствования». *Справочник поликлинического врача*, №3, 2012, 1-4.
17. T. Roenneberg, T. Kuehnle et al. A marker for the end of adolescence. *Current Biology*. 2004;14:24, 1038-1039. doi:10.1016/j.cub.2004.11.039.
18. Alstadhaug KB., Salvesen R., Bekkelung S. 24-hour distribution of migraine. *Headache* 2008;48:95-100. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00779.x
19. Dexter JD., Riley TL. Studies in nocturnal migraine. *Headache* 1975;51:62. doi:10.1111/j.1526-4610.1975.hed1501051.x
20. Torelli P., Cologno D., Manzoni GC. Weekend headache: A possible role of work and life-style. *Headache* 1999;39:398-408. doi:10.1046/j.1526-4610.1999.3906398.x
21. Osterman PO., Lundberg PO., et al. Weekly periodicity of headache and the effect of changes in weather on headache. *Ups J Med Sci Suppl* 1980;31:23-26.

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;39:11-20. doi:10.1046/j.1526-4610.1999.3901011.x
23. Brewerton TD., Mark SC. A study of the seasonal variation in migraine. *Headache* 1990;30:511-513. doi:10.1111/j.1526-4610.1990.hed3008511.x
24. Claustrat B., Brun J. et al. Melatonin secretion is supersensitive to light in migraine. *Cephalalgia* 2004; 24(2):128-133. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00645.x

Поступила 22.11.2018