

На правах рукописи

ЕВДОКИМОВА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА

ИНСОМНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2020

0

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель

доктор медицинский наук, профессор

Табеева Гюзьяль Рафкатовна

Официальные оппоненты:

Рачин Андрей Петрович - доктор медицинский наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, заведующий отделом нейрореабилитации и клинической психологии, главный научный сотрудник, заместитель директора по научной работе

Шаров Михаил Николаевич - доктор медицинский наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра нервных болезней стоматологического факультета, профессор кафедры; руководитель Многопрофильного Центра и специализированного неврологического отделения Городской клинической больницы имени С.И. Спасокукоцкого (ГКБ №50)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)

Защита состоится « ____ » _____ 2020 г. в «10.00 ч.» на заседании диссертационного совета Д 208.040.07, созданного на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр. 1 (*Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова*)

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.040.07

доктор медицинских наук, профессор

Дамулин Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Мигрень является хроническим заболеванием с длительным многолетним течением. В соответствии с данными исследования бремени самых распространенных заболеваний (Global Burden of Disease), мигрень занимает шестое место по показателю количества лет, прожитых с дезадаптацией (Steiner TJ., Stovner LJ., 2016). Бремя этого заболевания обусловлено не только эпизодически возникающими приступами головной боли, но также тесно связанными с ним коморбидными расстройствами, которые оказывают существенное влияние на течение заболевания и выбор стратегий его лечения. Среди расстройств, ассоциированных с мигренью, одними из наиболее частых являются нарушения сна. Расстройства сна и мигрень являются весьма распространенными в популяции состояниями, однако их взаимоотношения, несомненно, более тесные, чем могут быть объяснены их случайным сосуществованием у одного пациента. Связанные со сном головные боли могут быть объективной причиной нарушений сна, в том числе приводить к развитию и длительному персистированию инсомнии. Инсомния отмечается у 79% пациентов с мигренью, у 59% - с эпизодической головной болью напряжения (ГБН) и 82% - с хронической ГБН, что сопоставимо с ее распространённостью среди пациентов, испытывающих хроническую и острую боль в спине (76% и 55%, соответственно) (Ковров Г.В., 2018). Тяжесть и распространенность нарушений сна нарастает пропорционально увеличению частоты головной боли. Распространенность инсомнии у пациентов, обратившихся впервые за первичной медицинской помощью составляет 68,7%, при этом в группе пациентов с головной болью, наблюдающихся в третичных специализированных центрах, на низкое качество сна жалуются 61,6% (Nuhu F.T, Yusu.f AJ, Adeyemi S.O. с соавт., 2013). У большинства пациентов с мигренью нарушение привычного паттерна сна (недостаточная или избыточная продолжительность сна, смена часовых поясов) может спровоцировать головную боль. С другой стороны, наличие длительно существующих расстройств сна и субъективная неудовлетворённость ночным сном - это важнейшие факторы, отвечающие за хронификацию мигрени (Bigal M.E., Lipton R.B., 2009; Ayzenberg I, Katsarava Z. с соавт., 2012). При этом адекватное лечение инсомнии у таких пациентов может способствовать обратной трансформации хронической мигрени в эпизодическую. Среди пациентов с мигренью примерно одна треть (24%-42%) испытывают приступы,

почти исключительно связанные со сном или при пробуждении. По данным исследования PAMINA-study пациенты с мигренью существенно чаще страдают нарушениями сна, парасомниями и синдромом апноэ во сне (САС) (Seidel S., 2009).

В настоящей работе предполагалось использование хронобиологического подхода для оценки клинических проявлений и течения мигрени. Основываясь на клинических наблюдениях и исследованиях, изучающих временной паттерн приступов, многие склонны расценивать мигрень как хронобиологическое заболевание, фундаментальной характеристикой которого является периодичность. С этой точки зрения, закономерным является предположение, что периодичность течения мигрени, зависимость от времени суток, сезонность, связь с эндогенными биологическими ритмами (например, с менструальным циклом) – все эти факторы определяют хронобиологические закономерности течения этого заболевания. В этом аспекте исследование характера взаимоотношений мигрени и нарушений сна является чрезвычайно важным. Кроме того, изучение особенностей и других разновидностей биологических ритмов, включающих режим сна и бодрствования, режим питания, повседневную активность, а также влияние фундаментальных свойств хронотипа человека, могут выявить новые закономерности формирования мигрени, а также разработать новые подходы ведения пациентов.

В данной работе проведен анализ суточного (циркадианная периодичность), месячного (циркалуннарная периодичность), а также годового (цирканнуальная периодичность) распределения приступов мигрени. Выявленные хронобиологические особенности течения приступов мигрени проанализированы у пациентов с различными приступными и межприступными проявлениями, а также в зависимости от наличия и выраженности нарушений сна.

К настоящему времени нет специальных доказательных рекомендаций по ведению этих сложных пациентов. Тем не менее пациентам с мигренью с жалобами на нарушения сна необходима прежде всего адекватная диагностика формы головных болей в соответствии со стандартными критериями. Лечение мигрени предполагает наряду с купированием отдельных приступов головной боли применение профилактического курсового лечения, эффективность которого остается на данный момент неудовлетворительной. Поиск возможных эффективных терапевтических подходов, учитывающих хронобиологические закономерности течения приступов, а

также коморбидных мигрени нарушений сна, является весьма перспективным с теоретической и практической точки зрения.

Цель исследования: выявление роли инсомнии и хронобиологических закономерностей течения мигрени в формировании ее клинических особенностей и выработке стратегий профилактического лечения.

Задачи исследования:

1. Выявить частоту и особенности клинических проявлений мигрени в зависимости от наличия и выраженности инсомнии.
2. Изучить особенности биологических ритмов (режима сна и бодрствования, режима питания, повседневной поведенческой и социальной активности) у больных с мигренью, сочетающихся с нарушениями сна и без них.
3. Выявить основные хронобиологические закономерности течения приступов мигрени в зависимости от циркадианных, циркалуннарных и циркааннуальных биологических ритмов.
4. Оценить роль хронобиологических особенностей пациентов в формировании клинической картины мигрени в зависимости от наличия инсомнии.
5. Разработать рекомендации образовательной программы для пациентов с мигренью и инсомнией.

Научная новизна полученных результатов

1. Впервые показано, что наличие расстройств сна является независимым фактором, влияющим на клиническое симптомообразование и течение мигрени. Пациенты с нарушениями сна характеризуются более высоким уровнем дезадаптации. Доля лиц с хронической формой мигрени преобладает в группе с инсомнией.
2. Впервые выявлено, что наличие коморбидных нарушений сна оказывает влияние на характерное распределение приступов мигрени в циркадианном, циркалуннарном и циркааннуальном форматах.
3. Впервые показано, что коморбидность мигрени и инсомнии преимущественно характерна для лиц со слабовыраженным вечерним хронобиологическим статусом, у которых расстройства сна усугубляют течение мигрени.
4. Наряду с изменением привычного ритма сна и бодрствования у пациентов, испытывающих приступы мигрени, происходит рассогласованность всех основных

физиологических околосуточных биологических ритмов, что обуславливает повышенную восприимчивость к провокации приступов под воздействием определенных триггеров.

Практическое значение полученных результатов

1. Показана необходимость и значимость своевременной оценки качества сна у пациентов с мигренью для оптимизации их лечения.
2. Для выявления нарушений сна при обследовании больных с мигренью разработан «Протокол исследования нарушений сна», который может быть использован в повседневной практике врача-невролога, цефалголога, сомнолога, терапевта.
3. Оценка особенностей течения биологических ритмов пациентов, таких как режим сна и бодрствования, режим питания, ритмы повседневной поведенческой, профессиональной и социальной активности необходимы для модификации стиля жизни у больных с мигренью и нарушениями сна. Своевременное определение хронобиологического статуса человека, учитывая подверженность определенным провоцирующим факторам, стратификация триггерных факторов помогает персонализировать образовательную программу для пациентов с мигренью.
4. Сформулированы рекомендации образовательной программы с учётом особенностей хронобиологических закономерностей и биологических ритмов пациентов, направленные на оптимизацию ведения больных с коморбидностью мигрени и инсомнии.

Внедрение результатов диссертации.

Материалы диссертации используются при ведении пациентов в Университетской клинической больнице №3 МГМУ им. И.М. Сеченова (Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова), в клинико-диагностическом центре «Медси» на Красной Пресне г. Москвы в отделении персонализированной медицины, а также в отделении неврологии и сомнологии. Автором данной работы проводились также школы для пациентов с головной болью на базе АО «Группа Компаний «Медси» на Белорусской.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Формирование инсомнии у пациентов с мигренью (недостаточная продолжительность сна, нарушение его инициации, неудовлетворенность качеством сна,

наличие дневной сонливости) ассоциировано с хронической формой заболевания и характеризуется более тяжёлой дезадаптацией пациентов.

2. Коморбидность мигрени с инсомнией ассоциирована с особенностями индивидуального хронобиологического статуса пациентов и определяет качественные и количественные характеристики приступов, время их возникновения и характер провоцирующих факторов.

3. Комплексное лечение мигрени с жалобами на нарушение сна должно включать рационализацию режима сна посредством соблюдения гигиены сна с привлечением различных психотерапевтических стратегий. При этом нежелателен приём пролонгированных бензодиазепинов в виду их негативного влияния на течение мигрени.

Апробация исследования

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на общероссийской научно-практической конференции, посвященной проблемам головной боли: актуальным вопросам диагностики, терапии и медицинской реабилитации, г. Москва, 13-14 мая 2016 года; на 13-ой ежегодной конференции, посвященной памяти академика РАМН профессора А.М. Вейна, в рамках конкурса молодых учёных, г. Москва, 09-11 февраля 2017 года; на 3-ей международной научно-практической конференции по головной боли «Головная боль и ее коморбидность», г. Москва, 17-19 марта 2017 года; XXIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Диагностика и лечение боли. Междисциплинарное взаимодействие», г. Новосибирск, 25-27 мая 2017 года.

Личный вклад автора

Личный вклад автора выражался в непосредственном активном участии в работе на всех этапах диссертационного исследования. Планирование, разработка дизайна исследования, определение задач и методологии научно-исследовательской работы были выполнены автором совместно с научным руководителем. Автором лично проведён детальный анализ современной зарубежной и отечественной литературы по изучаемой проблеме. Автор принимала активное участие в создании программы научного исследования. Ею было проведено клинико-неврологическое, психологическое исследование пациентов и их анкетирование на разных этапах исследовательской

работы, согласно протоколу. Автор лично принимала участие в получении всех научных результатов в соответствии с фактическими данными. Назначение лечения, контроль его эффективности, оценка хронобиологического аспекта течения приступов на протяжении 12-месячного периода, а также внедрение информационно-образовательной программы осуществлялось непосредственно автором данной работы. Автор принимала активное участие в обработке и анализе результатов исследования, а также в подготовке докладов, статей и других публикаций. Практические рекомендации проведенного исследования активно использовались при проведении информационно-образовательной школы для пациентов с головной болью на базе клинко-диагностического центра «Медси» на Белорусской.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле и п.3, 9 паспорта научной специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 252 источника, из них 24 отечественных и 228 зарубежных. Работа иллюстрирована 11 рисунками и 13 таблицами.

Публикации: по теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, в трёх из которых полностью отражаются материалы диссертационного исследования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование было одобрено локальным Комитетом по этике при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова. Все участники подписали форму информационного согласия до включения в исследование. В исследовании приняли участие 60 пациентов с диагнозом мигрень с аурой и 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, преимущественно женщины 93% (n=28). II группу -30 пациентов с мигренью без инсомнии (МБИ), средний возраст составил в этой группе $32,7 \pm 5,8$ лет, число лиц женского пола составило 87% (n=26).

Диагностика мигрени осуществлялась в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головных болей 3-бета версии (2013) (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), 2013). Диагностика инсомнии осуществлялась в соответствии с критериями Международной классификации расстройств сна 3-й версии (2014) (American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd edn. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014).

Методы исследования.

Клинико-неврологическое обследование включало: сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни; неврологический осмотр

Оценка характеристик головной боли проводилась на основании анализа интенсивности головной боли, частоты приступов, выраженности сопутствующих симптомов (фото-, фонофобии) с помощью десятибалльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), количества дней с головной болью на протяжении месяца, триггерных факторов. Проводилась оценка индекса влияния головной боли на общее состояние и качество жизни (Индекс HIT-6, 2003), на повседневную активность (The Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS, 2001), потребление симптоматических противомигренозных средств и/или анальгетиков (Лидский опросник зависимости от обезболивающих препаратов (Leeds Dependence Questionnaire, LDQ, 2005).

Оценка течения мигрени проводилась на основании данных ежедневного заполнения дневника головной боли, дополненного нами кратким опросником выявления нарушений сна и ежедневного ведения дневника режима сна.

Оценка выраженности нарушений сна и сопутствующих синдромов проводилась с помощью «Протокола исследования нарушений сна», модифицированного нами опросника «Jacksonville Sleep Disorder Questionnaire» (ufhealthjax.org). Протокол предусматривает заполнение основных демографических данных и антропометрических показателей, оценку пре-, интра- и постсомнических расстройств, парасомнии, описание

анамнеза жизни и коморбидных соматических или сопутствующих заболеваний, данных проводимых терапевтических мероприятий, в том числе приёма снотворных препаратов за последний месяц. Предусматривалась оценка Питтсбургского опросника индекса качества сна (Pittsburgh Questionnaire for determining sleep quality index (PSQI) (1996); Эпвортской шкалы дневной сонливости Epworth Sleepiness Scale (ESS) (2009); скрининга синдрома апноэ во сне (Т.С. Елигулашвили, 1998).

Оценка хронобиологического статуса пациентов проводилась с использованием следующих методов: анкеты хронобиологического статуса Остберга в модификации профессора С.И. Степановой (2007); индекса биологических ритмов (Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry, BRIAN) (2009); Для выявления временных паттернов течения мигренозных цефалгий проводился анализ суточного (циркадианного), месячного (циркалуннарного), годового (циркааннуального) распределения приступов мигрени, которые оценивались по данным дневников головной боли на протяжении 12-месячного периода их непрерывного ведения пациентами.

Клинико-психологическое исследование включало: исследование уровня реактивной тревожности и личностной тревожности при помощи «Шкалы самооценки Ч.Д. Спилберга, Ю.Л. Ханина», представленность расстройств депрессивного спектра оценивалась при помощи Опросника оценки выраженности депрессии (Шкала депрессии Бека, 1961).

Обследование больных проводилось на базе Университетской клинической больницы №3 МГМУ им. И.М. Сеченова (Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова), а также клинико-диагностического центра «Медси» на Белорусской АО «Группа Компаний «Медси».

Этический комитет при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) одобрил данное исследование, протокол № 04-17 от 17.05.2017 года. Подписанное информированное согласие на проведение исследования было получено от всех участников, которые были информированы о его целях и задачах.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета статистических программ STATISTICA 12 и Microsoft Excel (2016). Количественные показатели были представлены в виде средних значений, номинальные данные – в виде абсолютного

числа пациентов, имеющих данный признак, и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях рассчитывался t-критерий Стьюдента. Различия показателей считались существенными при уровне значимости $p < 0,05$. Оценка различий частот в сравниваемых группах производилась с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Критический уровень значимости был выбран равным 0,05. В случае наличия статистически значимых различий частоты факторов в исследуемых выборках выполнялся расчет показателя отношения шансов (ОШ), а также границ его 95% доверительного интервала (95% ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно полученным данным в исследуемых группах возраст возникновения первого приступа был сопоставимым и приходился на первое десятилетие жизни (19 и 18,8 лет соответственно). В группе МИ средний возраст пациентов ($42,5 \pm 5,5$ лет) был выше, чем в группе пациентов МБИ ($32,7 \pm 5,8$ лет, $p < 0,001$), что отражает часто наблюдаемую тенденцию к развитию коморбидных расстройств сна именно на четвертом десятилетии жизни. По гендерному распределению в обеих группах преобладали лица женского пола (93% и 87%). (Таблица 1)

Таблица 1. Сравнительный анализ клинико-демографических показателей, течения мигрени и сопутствующих симптомов в исследуемых группах.

Характеристики	МИ (n =30 пациентов)	МБИ (n=30 пациентов)	p-value
Возраст, лет	$42,5 \pm 5,5$	$32,7 \pm 5,8$	$<0,001$
Пол мужской	7% (n=2)	13% (n=4)	$<0,01$
Пол женский	93% (n=28)	87% (n=26)	$<0,01$
Наличие эпизодической формы мигрени	67% (n=20)	100% (n=30)	$<0,001$
Наличие хронической формы мигрени	33% (n=10)	0%	$<0,001$
Наличие ауры	40% (n=12)	20% (n=6)	$<0,05$

Возраст дебюта, лет	19±6,2	18,8±6,9	<0,5
Длительность анамнеза, лет	21,4±11,7	14,2±8,5	<0,05
Частота приступов /мес	4,6±1,6	2,3±1,4	<0,001
Длительность приступа головной боли:			
<i>При эпизодической мигрени (часов)</i>	19,2±7,0	14,0±11,0	<0,05
<i>При хронической мигрени (часов)</i>	34,7±21,0	-	<0,001
Количество дней головной боли, в месяц	11,7±9,0	4,9±1,8	<0,001
Выраженность интенсивности боли по ВАШ, баллов	9±0,8	8,3±1,1	<0,05

Клинические характеристики пациентов с мигренью отличались высокой вариабельностью. Это касалось всех ведущих проявлений, как количественных, так и качественных: частоты и интенсивности приступов, продолжительности болевого периода, а также тяжести основных сопутствующих симптомов. На основании данных сравнительного анализа групп МИ и МБИ показано, что персистирующие расстройства сна, протекающие в форме инсомнии у пациентов с мигренью, имеют очевидную связь с головной болью и могут служить независимым фактором, влияющим на клиническое симптомообразование и течение мигрени. В группе МИ приступы сопровождались более выраженной интенсивностью ГБ по ВАШ (9±0,8 баллов, $p < 0,05$) с преимущественной левосторонней локализацией и преобладанием сопутствующих симптомов (фонофобии ($p < 0,005$) и осмофобии ($p < 0,001$)). Одним из важных показателей, характеризующих степень дезадаптации пациентов, является длительность и частота атак мигрени. Группа МИ характеризовалась достоверным увеличением частоты приступов при эпизодической мигрени до 4,6±1,6 приступов ($p < 0,001$), болевой период во время мигренозного приступа при эпизодической форме составил 19,2±7,0

часов ($p < 0,05$) и $34,7 \pm 21,0$ часов при хронической форме ($p < 0,001$). Количество дней с головной болью в месяц статистически значимо превышало значение второй группы ($p < 0,001$), что в свою очередь, сопровождалось снижением качества жизни пациентов, вызывая их существенную дезадаптацию. Выявлено, что показатель длительности приступа может варьировать в широких пределах у различных пациентов и существенно различаться у одного и того же больного, однако при существующих расстройствах сна временные рамки длительности приступа значительно превышали значения 24 часов в нашем исследовании, так у 33% пациентов в группе МИ продолжительность болевого периода составила в среднем 34,7 часа ($p < 0,001$), что превышало значение продолжительности головной боли в группе МБИ и в среднем составило 14 часов ($p < 0,05$). Подобная степень дезадаптирующего влияния инсомнии на течение мигрени способствует затруднению восстановления пациента после перенесенного приступа и его возвращения к полноценному функционированию. Результаты исследования продемонстрировали, что мигренозная головная боль в группе МБИ преимущественно имеет правостороннюю локализацию ($p < 0,001$). Было показано, что достоверных различий по трем мигренозным признакам, которые являются наилучшими предикторами позитивной диагностики мигрени (тошнота, рвота, фотофобия) в обеих группах выявлено не было. Таким образом, при оценке клинических проявлений мигрени в зависимости от коморбидной инсомнии выявляются межиндивидуальные различия многих ее характеристик, в том числе локализации боли, сопровождающих симптомов (фонофобии и осмофобии) и длительности приступа. В проводимом исследовании было обнаружено, что среди пациентов с МИ у 40% приступы сопровождались зрительной аурой ($p < 0,05$), в отличие от группы МБИ (20% пациентов, $p < 0,05$). Столь высокая представленность мигрени с аурой среди пациентов с расстройствами сна, вероятно, связана с влиянием инсомнии на провокацию феномена распространяющейся корковой, лежащего в основе механизма мигренозной ауры.

В исследуемых группах анализировалась представленность пациентов с эпизодической и хронической формой заболевания согласно диагностическим критериям МКГБ. Только в первой группе у пациентов, предъявляющих жалобы на расстройства сна, у 33% пациентов было выявлено хроническое течение мигрени со средним значением частоты приступов в месяц $8,0 \pm 1,2$ ($p < 0,001$), что отличалось достоверно от группы МБИ (100%, $p < 0,001$). Эти различия позволяют полагать, что

существующие расстройства сна, таким образом, влияют на течение мигрени, приводя к ее хронификации. 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 (Bigal M.E., Lipton R.B., 2009; Ayzenberg I, Katsarava Z. с соавт., 2012). Увеличение частоты приступов мигрени, преобладание болевого периода во время очередной атаки и количества дней с головной болью на протяжении месяца в группе МИ, в свою очередь, ощутимо снижало функциональную активность пациентов, «очень сильно» влияя на качество жизни в целом, социальную активность и значительно увеличивало время нетрудоспособности, связанное с головной болью (НПТ-б) по сравнению с группой МБИ ($p < 0,001$).

Изучение клинико-психологических показателей позволило выявить в первой группе МИ достоверно более высокий уровень лекарственной зависимости ($p < 0,001$), статистически значимое преобладание уровня реактивной и личностной тревоги ($p < 0,001$), что значительно влияло на формирование дезадаптации у пациентов с мигренью и сопутствующими расстройствами сна. Умеренная реактивная тревожность в первой группе характеризовалась напряжением, беспокойством и нервозностью пациентов, при этом высокие значения личностной тревожности характеризовали устойчивую склонность пациентов в группе МИ воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги. Представленность расстройств депрессивного спектра у пациентов в первой группе соответствовало субдепрессии ($p < 0,001$), в отличие от второй группы, в которой клинически значимого депрессивного расстройства выявлено не было. Расстройства сна у пациентов с мигренью сосуществовали с эмоционально-аффективными нарушениями. Сочетание коморбидных психопатологических особенностей у пациентов в группе с инсомнией, проявляющихся в виде реактивной и личностной тревожности с умеренной депрессией, характером поведенческого паттерна пациентов, свойственного для лекарственной зависимости, могут служить факторами хронификации мигрени. Выраженность боли и степень дезадаптации пациентов, обусловленные мигренью, по результатам подсчета баллов по шкале MIDAS за последние 3 месяца были сопоставимы и соответствовали

значению выраженного ограничения повседневной активности в обеих группах (IV степень тяжести).

Большинство исследований, посвященных изучению триггерных факторов, имеют существенные ограничения, поскольку построены по принципу анализа ретроспективных данных субъективных отчетов пациентов. Результаты настоящего проспективного сравнительного исследования достоверно показали, что существуют стереотипные провоцирующие факторы в исследуемых группах, ассоциированные с развитием очередного приступа. Эмоциональная нагрузка (стресс) ($p < 0,05$), недостаточная продолжительность сна (менее 7 часов) ($p < 0,001$) и авиаперелеты ($p < 0,05$) имели существенно большее значение у лиц в группе МИ, по сравнению с группой МБИ, где основными триггерными факторами служили: прием пищевых продуктов, таких как красное вино, сладости, шоколад, сыр с плесенью, кофе ($p < 0,01$). Также выявлена четкая связь между началом менструации и предменструальным периодом ($p < 0,05$), в группе МБИ чаще диагностировалась менструально-ассоциированная мигрень. Полученные в проведенном исследовании данные о различиях провоцирующих факторов, стереотипно вызывающих или усиливающих головную боль в зависимости от наличия или отсутствия нарушения сна и бодрствования, могут быть диагностически и терапевтически информативны, что в последующем может помочь пациенту избежать во многих случаях приступов головной боли.

В клинической картине инсомнических расстройств у всех пациентов в группе МИ были установлены достоверные отличия по сравнению с группой МБИ по следующим показателям: в 50% случаев пациенты испытывали недостаточную продолжительность сна (< 7 ч) и в среднем продолжительность сна составила – 6,3 часа ($p < 0,001$), среднее значение продолжительности сна в группе МБИ – 7,4 часа ($p < 0,001$). На низкое качество сна в первой группе предъявляли жалобы 55,6% пациентов ($p < 0,001$), на продолжительность засыпания, превышающее значение > 30 мин, указывали 33,3% респондентов ($p < 0,001$). Средняя продолжительность засыпания составила $46,9 \pm 35,0$ минут в I группе, во II группе – $7,9 \pm 3,6$ минут ($p < 0,001$). Время отхода ко сну и время подъема с постели в исследуемых группах были сопоставимы. В группе МИ отмечалось преобладание сочетания нескольких видов жалоб на нарушения сна пре-, интра- и постсомнического характера: наблюдалось увеличение количества ночных или

ранних пробуждений ≥ 2 раз в неделю ($p < 0,001$); вынуждены были вставать в ванную комнату ($p < 0,001$), значимое число больных (27,8%) испытывали кошмароподобные сновидения ($p < 0,05$), болевые ощущения ($p < 0,001$), вегетативные проявления (ощущение холода) ($p < 0,01$) по сравнению с группой пациентов не предъявляющих жалобы на инсомнию. 77,8% пациентов в I группе не могли сохранять достаточный настрой на то, чтобы выполнить все дела в течение дня ($p < 0,001$).

В ходе проведенного клинического внутригруппового анализа установлено, что при коррекции инсомнии приём типичных бензодиазепинов пролонгированного действия (БЗД) оказывает негативное влияние на проявления мигрени, и поэтому применение их нежелательно. При первичном скрининге выявлено, что 20% пациентов в группе МИ (6 пациентов) более 2-х раз в неделю прибегали к приёму БЗД (хлордигидрометилфенилбензодиазепин(диазепам),бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам), с периодом полувыведения 40-250 часов. Оставшиеся 80% пациентов (24 пациента) либо не принимали снотворных препаратов из данной группы, либо частота приёма не превышала 1 раза в неделю. При существующих незначительных улучшениях качества сна (PSQI=11,28±8,2 баллов, $p < 0,05$), они продемонстрировали повышение степени влияния головной боли на общее состояние и качество жизни (индекс HIT-6) ($p < 0,001$) и более высокие показатели выраженности дезадаптации пациентов в связи с мигренью по данным шкалы MIDAS (42,5±13,0 баллов, $p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов с мигренью и расстройствами сна, не использующими в качестве нивелирования симптомов вообще снотворных препаратов из данной группы, либо частота приёма не превышала 1 раза в неделю. (Рисунок 1).

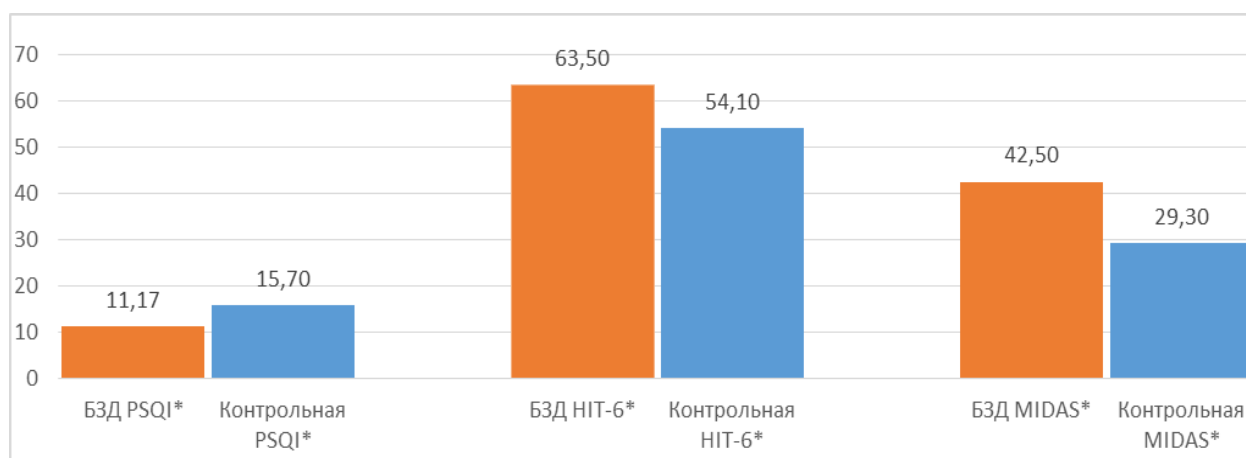


Рисунок 1. Сравнительная характеристика течения мигрени и показателей качества сна у пациентов с расстройствами сна, принимающих и не принимающих бензодиазепины (БЗД) пролонгированного действия.

Условные обозначения: БЗД - бензодиазепины пролонгированного действия (группа пациентов с мигренью и расстройствами сна, принимающих снотворные бензодиазепинового ряда). Контрольная группа пациентов с мигренью и расстройствами сна, не принимающих снотворные бензидиазепинового ряда. *p-value - статистическая достоверность в сравнении со средним значением в исследуемых группах ($p < 0,05$)

При анализе постсомнических расстройств у больных в группе МИ по сравнению с МБИ достоверно чаще (44,4% и 5,9% соответственно, $p < 0,001$) присутствовала клинически значимая выраженная дневная сонливость. Наиболее выраженные проявления сонливости пациенты с мигренью испытывали при чтении, в дневные часы во второй половине дня во время отдыха. Половина пациентов указала, что дневная сонливость настигает их в условиях автомобильной пробки (в качестве пассажира или за рулём) ($p < 0,001$) и при приёме пищи (без алкоголя) ($p < 0,001$). Меньшее число (27,8%) больных в первой группе отметили появление сонливости в транспорте в качестве пассажира при езде не менее 1 часа ($p < 0,05$). Клиническое наблюдение за пациентами с мигренью, испытывающими затруднения засыпания, наименьшую продолжительность сна (среднее значение 6,3 часа, $p < 0,001$), низкое качество сна ($p < 0,001$), по сравнению со группой МБИ в проведенном исследовании, показало более высокую распространенность дневной сонливости, чем в общей популяции (10-20%) (Carscadon M.A., 2005). Длительно персистирующая дневная сонливость в результате отсутствия должной коррекции инсомнии, может не только служить фактором риска утяжеления (НПТ-6) и хронификации основного заболевания, но и приводить к несчастным случаям.

В ходе исследования достоверно установлено, что сосуществование мигрени и ряда парасомний, возникающих во время сна и связанных со стадиями медленного и быстрого сна, выше при наличии расстройств сна. Представленность кошмаров, как сновидений неприятного содержания ($p < 0,01$), синдрома беспокойных ног ($p < 0,01$) и проявления бруксизма сна ($p < 0,01$) у пациентов в группе МИ было статистически выше по сравнению с группой МБИ. Сновидения неприятного содержания, часто сопровождаемые пробуждением у пациентов в группе МИ, составили 80% ($n=24$ пациента, $p < 0,01$), средний возраст начала проявлений достигал – 9,5 лет ($p < 0,05$). В группе МБИ подобный показатель был несколько ниже и составил 60% пациентов ($n=18$ пациентов, $p < 0,01$), средний возраст начала кошмароподобных сновидений пришелся на 8,9 лет ($p < 0,05$). Согласно оценке двигательных расстройств во сне, в том числе

жалобы на повторяющиеся движения нижней челюстью, приводящие к скрежетанию зубами во время сна, в группе МИ отметили 23% (n=7 пациентов), в отличие от второй группы, где только 2 пациента (7%) указали на «скрежетание зубами во время сна» или «стиснутые зубы» во время пробуждения ($p < 0,01$). У обследованных больных в группе МИ представленность синдрома беспокойных ног, характеризующегося потребностью в двигательной активности в ногах в связи с «неприятными чувствительными ощущениями» в период засыпания, значительно превышала значение в группе МБИ и составила 27% (n=8 пациентов) и 7% (n=2 пациента), соответственно ($p < 0,01$). Больные с сочетанием этих двух заболеваний имеют более длительный анамнез мигрени и более высокие значения шкалы тяжести клинических проявлений СБН. Выявлена чёткая связь между СБН, частотой мигренозных атак и качеством сна ($p < 0,01$), что еще раз подтверждает коморбидность СБН не только с основным заболеванием, но и с инсомнией. Анализ взаимоотношений мигрени и синдрома апноэ во сне в исследуемых группах не показал достоверных отличий, что вероятно можно связать с малой выборкой исследуемых групп и необходимостью проведения дополнительных инструментальных исследований (полисомнографии, кардиореспираторного теста), что не предусматривалось форматом данного исследования.

Одной из базовых психофизиологических характеристик, определяющих в том числе и особенности течения различных нейрогенных расстройств, является индивидуальный паттерн биологических ритмов. Выделение различных индивидуальных хронотипов может служить дополнительным инструментом для изучения особенностей течения хронических заболеваний, в особенности имеющих пароксизмальный характер течения, например, при мигрени. Проведенный в нашем исследовании анализ различных биологических ритмов показал, что в первой группе преобладала численность пациентов со слабовыраженным вечерним хронобиологическим статусом ($p < 0,01$), в отличие от второй группы, где доминирующее число составили пациенты с аритмичным (индифферентным) типом ($p < 0,01$). Подобное распределение индивидуальных суточных биологических ритмов активности в исследуемых группах доказывает, что лица со слабовыраженным вечерним хронотипом, в отличие от аритмичного (индифферентного) типа, в наибольшей степени подвержены изменениям цикла сна – бодрствования, недостатку сна и снижению его эффективности, которые в свою очередь

выступают, как причины, отягощающие клиническую манифестацию приступов мигрени, видоизменяя их естественное течение и прогноз.

Анализ распределения приступов мигрени в течение суток в зависимости от коморбидных расстройств сна за 12-месячный период указал на четыре пика суточного распределения приступов: с 4:00 до 5:00 ч; с 7:00 до 11:00ч; с 13:00 до 15:00ч, с 17:00 до 20:00 ч, однако статистически достоверными были пики частоты в ранние утренние часы (4:00-5:00ч) ($p < 0,05$) и вечерние часы в 18:00 ч ($p < 0,05$) и в 20:00 ч ($p < 0,05$). Традиционно сложилось мнение, что мигренозные приступы чаще возникают в утренние часы, однако в проведенном нашем клиническом исследовании выявлено, что 13,4 % атак возникали во время сна и ранним утром, пробуждая пациентов, исключительно на фоне персистирующей у пациентов инсомнии. Мигрень, возникающую строго в утренние часы, можно рассматривать, как проявление специфического хронотипа. В группе пациентов с МБИ циркадианная периодичность мигрени имела три пика распределения приступов в течение суток, в отличие от I группы: с 7:00 до 11:00ч, с 13:00 до 15:00ч, с 17:00 до 19:00ч, однако статистически значимых различий в суточном распределении приступов в зависимости от существующего нарушения паттерна сна и бодрствования, выявлено не было.

Продемонстрирована и циркалуннарная периодичность мигрени: выходные дни (суббота, воскресенье) сопровождались тяжелыми приступами мигрени во второй группе ($p < 0,05$), где возможным провокатором мог служить избыточный сон, в отличие от группы пациентов с нарушением паттерна сна, где недостаток ночного сна, неудовлетворенность качеством сна провоцировали мигренозные приступы в начале недели (понедельник, вторник) ($p < 0,001$) и в четверг ($p < 0,001$). Изучение циркалуннарного распределения приступов у пациентов в группе МБИ достоверно свидетельствует о формировании хронобиологического феномена «мигрени выходного дня» (Torelli P., Cologno D., Manzoni GC. с соавт., 1996). Несмотря на многочисленные клинические наблюдения, существует лишь единичные исследования, оценивающие сезонное распределение мигрени. В ходе настоящего исследования, при анализе дневников пациентов за 12-месячный период выявлено значительное варьирование сезонного распределения приступов мигрени в обеих группах, с преобладанием приступов в зимне-весенний период (февраль- 20% ($p < 0,01$), март -23% ($p < 0,05$) в первой группе, а в конце осени (в ноябре) 27% атак мигрени испытывали пациенты

второй группы ($p < 0,05$). При этом в обеих группах выявлен четкий сезонный тренд увеличения частоты приступов мигрени в летние месяцы. Так в группе МИ пациенты указывали на учащение приступов в августе ($p < 0,01$), а пациенты второй группы (МБИ) - в начале лета, в июне ($p < 0,05$). Доля приступов, отмечавшаяся в июле, была сопоставима в обеих группах.

Настоящее исследование показывает, что мигрень подвержена чрезвычайным вариациям сезонного распределения приступов с формированием определенного хронобиологического паттерна в летние месяцы, что может быть использовано при формулировке рекомендаций. В группе пациентов с наличием сезонного паттерна распределения приступов в качестве приоритетной стратегии предполагается заблаговременное использование превентивного лечения в эти периоды, что позволит оптимизировать терапевтические подходы.

Проведенный в работе анализ возможных предикторов десинхронизации биологических ритмов у пациентов с мигренью, испытывающих нарушения сна, продемонстрировал значительные изменения паттерна других физиологических ритмов. 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 ежедневного расписания на протяжении последних 15 дней, в группе МИ составил $11,1 \pm 2,4$ балла, по сравнению с группой МБИ, где данный показатель не превышал значения $6 \pm 3,4$ балла ($p < 0,05$). Подобные различия получены и 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 испытывали срыв режима питания, невозможность соблюдения регулярности и частые пропуски приема пищи, затруднения поддержания порционности еды и злоупотребление кофеинсодержащими напитками, кондитерскими изделиями ($9,3 \pm 3,3$ vs $6,3 \pm 1,8$ баллов, $p < 0,05$).

Таким образом, данное исследование показало, что в повседневной практике среди пациентов с мигренью одним из наиболее частых сопутствующих расстройств являются нарушения сна. Своевременное выявление нарушений сна и определение хронобиологических закономерностей течения приступов мигрени является важной составляющей адекватной диагностики заболевания у этой категории больных. Исходя из результатов исследования следует считать важным подходом идентификацию индивидуального хронобиологического статуса пациентов, что имеет значение для оптимизации их лечения с выбором в качестве приоритетного подхода назначение профилактического лечения в соответствии с индивидуальным паттерном распределения приступов мигрени. Данный подход использован в содержании специально разработанной образовательной программы (Приложение 1).

ВЫВОДЫ.

1. Выявлены клинические особенности приступов мигрени при сопутствующей инсомнии: более высокая интенсивность и продолжительность головной боли, наличие ауры, преобладание сопутствующих симптомов в виде фонофобии и осмофобии. В этой группе показана более высокая частота представленности синдрома беспокойных ног, бруксизма сна и сновидений устрашающего характера, что демонстрирует их коморбидность не только с основным заболеванием, но и с инсомнией.
2. Существующие расстройства сна и субъективная неудовлетворённость ночным сном ассоциированы с большим количеством дней с головной болью и хронической формой мигрени, что сопровождается снижением функциональной активности и качества жизни пациентов.
3. Изучение клинико-психологических показателей выявило более высокую частоту лекарственной зависимости, преобладание уровня реактивной и личностной тревоги, умеренного депрессивного расстройства, что характеризовалось более высоким уровнем дезадаптации у пациентов с мигренью и сопутствующими расстройствами сна.
4. Выявлены стереотипные провоцирующие факторы в исследуемых группах, ассоциированные с развитием очередного приступа. Эмоциональная нагрузка (стресс), недостаточная продолжительность сна (менее 7 часов) и авиаперелеты имели существенно большее значение у лиц с мигренью и инсомнией по сравнению с лицами без инсомнии, где основными триггерными факторами были пищевые продукты, а у

женщин репродуктивного возраста выявлена связь приступов мигрени с началом менструации.

5. Циркааннуальное (окологодовое) распределение приступов мигрени в обеих группах чрезвычайно варьировало с наличием четкого сезонного тренда их преобладания в летние месяцы. При этом у пациентов с инсомнией наблюдался дополнительный пик учащения приступов в феврале и марте, тогда в группе без инсомнии - в ноябре.

6. Анализ индивидуального хронобиологического статуса пациентов с мигренью и инсомнией показал существенное доминирование лиц со слабовыраженным вечерним хронотипом и возникновением атак в ранние утренние (4:00-5:00 часов) и вечерние часы (18:00, 20:00 часов), преимущественно в начале (понедельник, вторник) и в середине недели (четверг). Пациенты без инсомнии, напротив, характеризовались преимущественно индифферентным хронотипом и возникновением атак в дневные часы в выходные дни.

7. Изучение биологических ритмов у пациентов с мигренью, испытывающих расстройства сна, продемонстрировало рассогласованность паттерна основных физиологических околосуточных закономерностей, включающих не только режим сна и бодрствования, но и режима питания, повседневной личностной и социальной активности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении коморбидных расстройств сна у пациентов с мигренью необходимо информировать о важности соблюдения постоянства продолжительности сна и режима «сна-бодрствования». Общая продолжительность ночного сна должна составлять не менее 6,3 часа, поскольку меньшая продолжительность сна ассоциирована с более частыми и тяжёлыми приступами мигрени.

2. Персистирующая дневная сонливость у лиц с мигренью и инсомнией сопровождается утяжелением и хронификацией основного заболевания, что требует поведенческой коррекции.

3. В общеобразовательную программу для пациентов с мигренью необходимо включать рекомендации по борьбе с проявлениями синдрома смены часовых поясов, как возможного провокатора изменения паттерна сна и триггера приступов мигрени. Выделение индивидуального хронобиологического статуса пациента может служить

дополнительным инструментом для изучения особенностей течения мигрени и формулирования индивидуализированных практических рекомендаций для пациентов.

4. Для выявления нарушений сна и парасомнических расстройств при обследовании больных с мигренью разработан «Протокол исследования нарушений сна», который может быть использован в повседневной практике работы врача- невролога, цефалголога, сомнолога, терапевта.

5. При коррекции инсомнии у пациентов с мигренью нежелателен прием типичных бензодиазепинов, особенно пролонгированного действия, что сопровождается усугублением течения мигрени. В этих случаях в выборе средства для профилактического лечения мигрени с коморбидной инсомнией приоритетным являются назначения антидепрессантов из группы ТЦА, СИОЗСН.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шагбазян А.Э., Евдокимова Е.М., Гассиева Д.М., Табеева Г.Р. Нестероидная противовоспалительная терапия и стратегии лечения мигрени. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.)*. 2016; 2: С. 5-10.
2. Шагбазян А.Э., Сергеев А.В, Евдокимова Е.М, Курбанбагамаева Р.Р., Табеева Г.Р. Роль эмоциональных и поведенческих расстройств в формировании лекарственной зависимости у пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью. *Журнал Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*, 2016; №3: С.76-81.
3. Евдокимова Е.М, Шагбазян А.Э., Табеева Г.Р. Мигрень и сон. **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова**, 2017;117(11): С. 146-152.
4. Табеева Г.Р., Евдокимова Е.М., Шагбазян А.Э. Нарушения сна у пациентов с когнитивными расстройствами: клиническая феноменология и терапевтические стратегии. *Нервные болезни*, 2017, 2:С. 21-28.
5. Евдокимова Е.М., Табеева Г.Р. Инсомния у пациентов с мигренью. **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**, 2019; №2: С.5-15.
6. Евдокимова Е.М., Полуэктов М.Г., Табеева Г.Р. Хронобиологические особенности первичных головных болей и роль мелатонина в регуляции биологических ритмов. **Медицинский совет**, 2019; №1: С. 33-38.

Приложение 1.

Рекомендации образовательной программы по ведению пациентов с мигренью и инсомнией.

I. У пациентов с мигренью для выявления расстройств сна рекомендуется анализ качества и общей продолжительности сна, времени засыпания и пробуждения.

С целью оптимизации диагностики целесообразно использование «Протокола исследования нарушений сна» (Приложение 1).

II. Необходимым условием является ведение «Дневника головной боли пациента с мигренью и инсомнией», дополненный уточняющими вопросами структуры сна (Приложение 1) на протяжении не менее 3 месяцев.

Целью ведения дневника является выявление провоцирующих факторов как приступов мигрени и времени их возникновения, так и нарушений сна, анализ принимаемых препаратов для купирования головной боли и коррекции сна.

III. Пациенту необходимо предоставить информацию:

а) о значении продолжительность сна в провокации приступов: меньшая продолжительность сна ассоциирована с более частыми и тяжёлыми приступами мигрени, а избыточный сон способен провоцировать приступы в выходные дни, особенно у лиц, не испытывающих расстройства сна. Общая продолжительность ночного сна должна составлять $\geq 7,4$ часов и не быть $\leq 6,3$ часов.

б) о необходимости рационализации сна посредством соблюдения гигиены сна:

- *ложиться спать и вставать в одно и то же время;*
- *исключить дневной сон, особенно во второй половине дня;*
- *не употреблять стимулирующие на ночь напитки (чай или кофе, кола, алкоголь), не переедать, не курить;*
- *уменьшить эмоциональную и умственную нагрузку в вечернее время;*
- *организовать физическую нагрузку в вечернее время, но не позднее чем за 3 часа до отхода ко сну;*
- *перед сном в постели не читать и не смотреть телевизор;*
- *ложиться в постель при развитии сонливости;*
- *вставать с постели, если сна нет более 20 минут.*
- *обеспечить комфортные условия в месте для сна (минимальный уровень освещенности, шума, умеренная температура воздуха, удобный матрац и подушка);*

в) о важности контроля провоцирующих факторов как приступов мигрени, так и нарушений сна.

• *При выявлении синдрома смены часовых поясов (синдрома реактивной задержки) при авиаперелетах необходимо провести анкетирование на выявление индивидуального хронобиологического статуса пациента (Анкета Хорна-Остберга в модификации профессора С.И. Степановой). Приложение 4.*

• *При перелете в западном направлении, особенно это характерно для выраженного утреннего и слабовыраженного утреннего хронотипов, рекомендуется воздержаться от дневных засыпаний после прибытия на новое место, лучше в этот день раньше лечь*

спать вечером. Необходимо добиться более позднего засыпания, используя то время, когда на прежнем месте уже приходилось ложиться и засыпать.

- слабовыраженный вечерний хронотипы хуже переносят перелеты в восточном направлении.*
- с целью скорейшего нивелирования проявлений синдрома рациональная организация сна должна подразумевать соблюдение гигиены сна, обеспечение комфортных условий в новом месте, исключение приёма кофеина и алкоголя в вечернее время.*
- диета, включающая вечерний прием пищи, должна быть богата углеводами, которые обеспечат повышение концентрации незаменимой аминокислоты триптофана – предшественника серотонина в головном мозге, и богатую белками утреннюю порцию, обеспечивающую организм тирозином для увеличения синтеза катехоламинов и стимулирования мозговой деятельности.*
- при пересечении часовых поясов необходимо как можно раньше включаться в трудовую деятельность.*

г) о подверженности слабовыраженного вечернего хронобиологического типа более грубым нарушениям сна.

- провокация приступов у данного хронобиологического типа возникает в ранние утренние часы, учитывая их биологический ритм активности. У лиц с выявлением такого хронотипа приоритетным направлением лечения должен быть психотерапевтический метод.*

IV. У пациентов с мигренью и инсомнией, наряду с традиционной профилактической терапией рекомендуется коррекция нарушений сна. С этой целью предпочтительно использование антидепрессантов (ТЦА, СИОЗСН), применение которых оправдано как для превентивного лечения мигрени, так и коррекции инсомнии. При этом следует избегать назначения снотворных препаратов бензодиазепинового ряда пролонгированного действия, так как их применение способствует более тяжёлому течению мигрени.