

УДК 616.832-004.2-036:616.8-009.836

*Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, Л. П. Терещенко, В. В. Васильовский,
Л. П. Забродина, Г. Д. Перцев, К. О. Песоцкая, М. Е. Черненко*

ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССОМНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕДИЕНТНЫМИ ТИПАМИ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, Л. П. Терещенко, В. В. Васильовський,
Л. П. Забродіна, Г. Д. Перцев, К. О. Пісоцька, М. Є. Черненко*

Характеристика диссомнічних розладів у хворих з прогресивними типами перебігу розсіяного склерозу

*N. P. Voloshyna, T. V. Negreba, L. P. Tereshchenko, V. V. Vasylovskiy V.,
L. P. Zabrodina, G. D. Pertzev, K. O. Pisotska, M. E. Chernenko*

Characteristics of dissomnic disorders in patients with progressive types of multiple sclerosis

Изучены особенности нарушений цикла «сон — бодрствование» у 38 больных (29 женщин и 9 мужчин) с прогрессирующими типами течения рассеянного склероза (РС), в возрасте от 27 до 61 года. Проанализированы особенности течения, включая возраст дебюта и длительность заболевания, тяжесть и продолжительность дебюта, особенности течения рецидивирующего этапа при вторично-прогрессирующем течении, включая структурную характеристику ведущих синдромов, степень выраженности неврологического дефицита по шкале инвалидизации EDSS. На основании субъективной оценки нарушений сна с помощью специальных анкет-опросников выявлены многообразные варианты сочетаний пре-, интра- и постсомнических расстройств. Пресомнические нарушения включали такие показатели, как трудности засыпания (54,1 %), беспокойство и/или страх при отходе ко сну (38,9 %), необходимость в систематическом приеме снотворных средств (23,7 %); интрасомнические — частые ночные пробуждения (71,1 %), сочетающиеся с поверхностным сном со множеством ярких сновидений (50,1 %), укорочение продолжительности сна (15,8 %), частые трудности засыпания после пробуждения среди ночи (29,0 %) или полное отсутствие ночного сна (34,3 %). Среди симптомов, чаще всего приводящих к нарушениям сна, следует выделить болевые феномены в различных участках тела (76,3 %) и спинктерные расстройства (53,0 %), тогда как парасомнии в виде ночных кошмаров (26,9 %), снохождений (5,3 %) и сноговорений (15,8 %), ночные апноэ (21,5 %), нарушения самочувствия в ночные часы — головные боли (47,3 %), ночная потливость (28,9 %), ритмические движения во время сна (26,3 %) встречались реже. Постсомнические расстройства в виде утренней сонливости выявлены у 73,7 %, дневной сонливости — у 68,5 % больных.

Полученные данные свидетельствуют о гетерогенном характере нарушений сна при РС, мультифакториальности их патогенеза, включая причинно-следственные взаимосвязи между многообразными нарушениями сна и структурными поражениями мозга демиелинизирующего и дегенеративного характера, приводящие к дисфункции структур мозга и дезинтеграции нейромедиаторных систем, регулирующих цикл «сон — бодрствование».

Ключевые слова: рассеянный склероз, прогрессирующие типы течения, диссомнические (пре-, интра- и постсомнические) расстройства, характер прогноза

Вивчено особливості порушень циклу «сон — неспання» у 38 хворих (29 жінок і 9 чоловіків) з прогресивними типами перебігу розсіяного склерозу (РС), у віці від 27 до 61 року. Проаналізовано особливості перебігу, включаючи вік дебюту і тривалість захворювання, тяжкість і тривалість дебюту, особливості перебігу рецидивуючого етапу при вторинно-прогресивному перебігу, включаючи структурну характеристику провідних синдромів, ступінь вираженості неврологічного дефіциту за шкалою інвалідизації EDSS. На підставі суб'єктивної оцінки порушень сну за допомогою спеціальних анкет-опитувальників виявлено різноманітні варіанти поєднань пре-, інтра- і постсомнічних розладів. Пресомнічні порушення включали такі показники як труднощі засинання (54,1 %), занепокоєння і/або страх при відході до сну (38,9 %), необхідність в систематичному прийомі снодійних засобів (23,7 %); інтрасомнічні — часті нічні пробудження (71,1 %), що поєднуються з поверхневим сном з безліччю яскравих сновидінь (50,1 %), вкорочення тривалості сну (15,8 %), часті труднощі засинання після пробудження серед ночі (29,0 %) або повна відсутність нічного сну (34,3 %). Серед симптомів, які найчастіше призводять до порушень сну, слід виокремити болюві феномени в різних ділянках тіла (76,3 %) і спінктерні розлади (53,0 %), тоді як парасомнії у вигляді нічних кошмарів (26,9 %), сноходіння і (5,3 %) і сноговоріння (15,8 %), нічні апноє (21,5 %), порушення самопочуття в нічні години — головний біль (47,3 %), нічна пітливість (28,9 %), ритмічні рухи під час сну (26,3 %) спостерігалися рідше. Постсомнічні розлади у вигляді ранкової сонливості виявлені у 73,7 %, денної сонливості — у 68,5 % хворих.

Отримані дані свідчать про гетерогенний характер порушень сну при РС, мультифакторіальність їх патогенезу, включаючи причинно-наслідкові взаємозв'язки між різноманітними порушеннями сну і структурними ураженнями мозку демієлінізуючого і дегенеративного характеру, які призводять до дисфункції структур мозку і дезинтеграції нейромедіаторних систем, що регулюють цикл «сон — неспання».

Ключові слова: розсіяний склероз, прогресивні типи перебігу, диссомнічні (пре-, інтра- і постсомнічні) розлади, характер прогнозу

There were examined the peculiarities of "sleep — wake" cycle disorders in 38 patients (29 females, 9 males) with progressive courses of multiple sclerosis (MS), aged from 27 to 61 years. We have analyzed the characteristics of the course, including the age of onset and disease duration. We have also examined the severity and duration of the onset, special characteristics of relapsing stage course for SPC, including the structure of major syndromes and the severity of neurologic impairment, according to Expanded Disability Status Score (EDSS) scale. Based on a subjective assessment of sleep disorders' severity there were identified the multiple variants of combinations of pre-, intra- and postsomnia. Pre-somnic violations included such indexes as difficulty in falling asleep (54.1 %), anxiety and/or fear when going to sleep (38.9 %), need for systematic taking of sleeping pills (23.7 %). Intra-somnic violations included frequent night awakenings (71.1 %), which were combined with superficial sleep with a variety of dramatic dreams (50.1 %), shortening of sleep duration (15.8 %), difficulties when falling asleep after waking up in the night (29.0 %) or total absence of night sleep (34.3 %). Among the symptoms, often leading to sleep disturbances should be allocated the pain phenomena in various parts of the body (76.3 %) and sphincter disorders (53.0 %), whereas parasomnias in the form of nightmares (26.9 %), somnambulism (5.3 %) and somniloquence (15.8 %), sleep apnea (21.5 %), impaired well-being at night — headaches (47.3 %), night sweats (28.9 %), and rhythmic movements during sleep (26.3 %) were less frequent. Postsomnia disturbances in the form of morning drowsiness were detected in 73.7 % of patients, and in the form of daytime sleepiness in 68.5 % of patients.

The obtained data indicate a heterogeneous nature of sleep disorders in MS, the multifactoriality of their pathogenesis, including the cause-effect relationships between diverse sleep disorders and structural lesions of a brain of demyelinating and degenerative nature, which leads to the dysfunction of brain structures and the disintegration of the neurotransmitter systems that regulate the cycle "sleep — wake".

Key words: multiple sclerosis, progressive courses, dissomnic disorders (pre-, intra- and postsomnia), pattern of prognosis

Среди широкого спектра неврологических расстройств при рассеянном склерозе (РС) одно из центральных мест занимают нарушения цикла «сон — бодрствование». Значимость этих расстройств, в первую очередь инсомнии, обусловлена высокой частотой встречаемости, клиническим разнообразием, влиянием на качество жизни и повседневную активность больных. В Международной классификации расстройств сна инсомния определяется как проблема засыпания и поддержания сна (нарушения засыпания с ночными или ранними пробуждениями, отсутствие восстановления после сна, утренняя сонливость, недостаточная удовлетворенность качеством ночного сна, нарушения общего состояния в дневное время в виде повышенной сонливости, снижения работоспособности, внимания, памяти и др.) [1—5].

В модуляцию цикла сон — бодрствование вовлечены множественные нейромедиаторные системы, к которым относятся ГАМК-ергические нейроны вентролатеральных преоптических ядер переднего гипоталамуса; серотонинергические нейроны дорзального ядра шва и норадренергические нейроны голубого пятна ствола мозга, относящиеся к компонентам восходящей активирующей системы мозга; ацетилхолинергические нейроны педункулопонтинного ядра и латерального ядра покрышки ствола мозга, а также дофаминергические нейроны черной субстанции и покрышки мозга. Ответственность за циркадные ритмы, регулирующие временные параметры сна и определенные физиологические процессы, в том числе синтез мелатонина, принадлежит пейсмекеру в области гипоталамических супрахиазмальных ядер [6—8]. Мелатонин (гормон эпифиза) синтезируется в организме человека из триптофана, который, в свою очередь, образуется в ночное время из серотонина под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы и связывается на мембране клеток-мишеней со специфическими рецепторами MT1 и MT2. По современным представлениям нарушения цикла «сон — бодрствование» при РС обусловлены как структурными поражениями мозга вследствие демиелинизирующего и дегенеративного процессов, так и нарушением секреции мелатонина, которое приводит к повышению чувствительности к провоспалительным цитокинам и является фактором риска активизации демиелинизирующего процесса [9—11]. Кроме того, развитию диссомнических расстройств при РС способствуют двигательные (спастичность, дистония, интенционный тремор, крампи), сенсорные (болевы феномены, парестезии, дизестезии), сфинктерные (никтурия) и эмоциональные нарушения (тревога, страхи и др.). В первую очередь это касается тяжелых и атипичных форм с прогрессивным течением, которые, наряду с выраженными ядерными синдромами РС, такими как пирамидный и мозжечково-атактический, как правило, характеризуются формированием неблагоприятных в прогностическом отношении синдромов, вызывающих раннюю и стойкую инвалидизацию с резким ухудшением качества жизни больных преимущественно молодого и трудоспособного возраста.

Таким образом, изучение патофизиологических механизмов диссомнических расстройств и факторов риска, способных оказывать негативное воздействие на течение РС, является актуальным и требует дальнейшего углубленного анализа.

Целью исследования явилось изучение с помощью анкет-опросников структуры диссомнических нарушений при прогрессивных типах течения РС и оценка частоты их встречаемости с учетом характера прогноза.

Задачи исследования:

— получить развернутую клиническую характеристику больных с диссомническими нарушениями при прогрессивных типах течения РС;

— методом анкетирования с помощью специальных анкет-опросников («Опросник проблем сна», «Шкала качества сна», «Шкала сонливости Эпворса», Мюнхенский опросник для определения хронотипа, Питсбургский опросник для определения индекса качества сна — PSQI, «Анкета по характеристике нарушений цикла сон — бодрствование» (разработана в отделе нейроинфекций и РС ГУ ИНПН НАМН) уточнить спектр и частоту субъективных нарушений сна у больных с прогрессивными типами течения РС [12, 13];

— изучить зависимость нарушений сна от длительности заболевания, степени тяжести неврологического дефицита и характера прогноза.

Обследованы 38 больных (29 женщин и 9 мужчин) с прогрессивными типами течения РС (32 больных с вторично-прогрессивным течением (ВПТ) и 6 больных с первично-прогрессивным течением (ППТ) в возрасте от 27 до 61 года (средний возраст — $45,5 \pm 12,5$ года. Длительность заболевания колебалась в значительных пределах (от 2 до 37 лет) и в среднем для ВПТ составила $16,0 \pm 2,2$ года, для ППТ — $10,7 \pm 1,6$ года. Средний возраст дебюта для двух типов прогрессивного течения составил $32,3 \pm 8,4$ года, но имел тенденцию к преобладанию при ППТ ($34,3 \pm 7,9$ и $29,7 \pm 8,9$ года соответственно).

Преморбидный анамнез при прогрессивных типах течения (ППТ) РС характеризовался частыми фоликулярными ангинами ($43,7 \pm 12,4$ % при ВПТ и $39,4 \pm 13,7$ % при ППТ), хронической полиорганной соматической патологией ($68,7 \pm 14,3$ % при ВПТ и $83,3 \pm 15,2$ % при ППТ), оперативными вмешательствами ($31,2 \pm 11,3$ % при ВПТ и $66,7 \pm 14,8$ % при ППТ). Среди факторов риска, непосредственно предшествующих развитию дебюта, наиболее часто встречались эмоциональный стресс, который преобладал при ВПТ — $34,4 \pm 11,3$ % по сравнению с ППТ ($16,7 \pm 9,5$ %) и развитие дебюта без видимой причины ($40,6 \pm 12,1$ % при ВПТ и $66,7 \pm 13,7$ % при ППТ). Предвестники дебюта при ВПТ ($28,1 \pm 9,6$ %) и ППТ ($33,4 \pm 12,4$ %) возникали на разных временных этапах доклинической манифестации заболевания. Они проявлялись в виде полилопических сенсорных нарушений (парестезии, дизестезии, гиперпатии, ощущения зуда, жара, жжения, полирадикулярные и/или корешковые болевые феномены), ощущения тяжести в ногах, вестибулярного симптомокомплекса, фотопсий, эпизодических кратковременных сфинктерных расстройств, преходящих астенических состояний, головных болей различной локализации и ряда других.

Дебюты при ВПТ у большинства больных характеризовались моносиндромной ($50,0$ %) и олигосиндромной ($34,4$ %) симптоматикой; преобладанием легких ($56,2$ %) и умеренной ($40,6$ %) тяжести дебютов; редкостью тяжелых дебютов ($3,1$); быстрыми ($46,9$ %) и постепенными ($28,1$ %) темпами формирования симптоматики; возникновением либо коротких ($46,9$ %), либо продолжительных ($31,2$ %) дебютов. Клинические ремиссии после дебюта у большинства больных ($60,4$ %) носили полноценный, но краткосрочный характер. При ППТ, в отличие от ВПТ, преобладали полисиндромные ($33,4$ %), длительные ($50,0$ %) и тяжелые ($16,7$ %) дебюты с замедленными темпами ($83,3$ %) формирования неврологической симптоматики [14]. Различия в характеристике дебютов при ВПТ и ППТ отражались на особенностях их синдромологической структуры (табл. 1, рис. 1).

Таблиця 1. Сравнительная частота ведущих синдромов дебюта у больных с прогрессирующими типами течения РС (в процентах)

Синдром	Тип течения	
	ВПТ (n = 32)	ППТ (n = 6)
Поражение пирамидного тракта	46,9 ± 8,8*	83,3 ± 15,2*
Поражение путей мозжечка	28,1 ± 7,9	50,0 ± 20,4
Поражение проводников чувствительности	37,5 ± 8,6	16,7 ± 15,2
Поражение черепно-мозговых нервов	37,5 ± 8,6	50,0 ± 20,4
Поражение функции тазовых органов	6,2 ± 4,3*	50,0 ± 20,4*
Острый РБН в дебюте при ВПТ, частичная атрофия ДЗН обоих глаз при ППТ	18,7 ± 6,9	33,4 ± 19,2
Синдром хронической утомляемости	12,5 ± 5,8	33,4 ± 19,2

Примечание. Здесь и далее: n — количество больных; РБН — ретробульбарный неврит; ДЗН — диск зрительного нерва

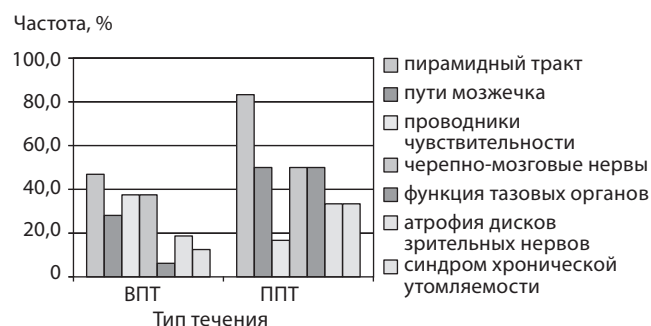


Рис. 1. Сравнительная частота ведущих синдромов дебюта у больных с прогрессирующими типами течения РС

В клинической структуре дебютов при ВПТ чаще встречались пирамидные (46,9 %), стволовые (37,5 %) и чувствительные нарушения (37,5 %), тогда как мозжечковая симптоматика (28,1 %), поражения зрительного нерва в виде острого, как правило, одностороннего ретробульбарного неврита (18,7 %) и особенно сфинктерные нарушения (6,2 %) уходили на второй план. При ППТ (83,3 %) достоверно чаще, чем при ВПТ (46,9 %), встречалась пирамидная симптоматика и сфинктерные нарушения (50 % и 6,2 % соответственно). Тенденция к преобладанию при ППТ отмечена при мозжечково-атактическом синдроме (50 % и 28,1 % соответственно) и синдроме хронической утомляемости (33,4 % и 12,5 % соответственно).

Особенности формирования этапов прогрессирования у большинства больных при ВПТ (65,6 %) характеризовались развитием вторичного прогрессирования после рецидивирующего этапа различной продолжительности и только у 34,4 % больных — вслед за ремиссией после дебюта. При ППТ вслед за дебютом этап первичного прогрессирования начинался либо сразу (50,0 %), либо после стабилизации (50,0 %) различной продолжительности [15, 16].

При ВПТ в структуре рецидивирующего этапа изучали тяжесть и длительность рецидивов, темпы их формирования, особенности клинических ремиссий между рецидивами.

Рецидивы разной степени тяжести (легкие, средней тяжести и тяжелые) на рецидивирующем этапе при ВПТ возникали в различной последовательности, как правило, чередуясь между собой. Легкие рецидивы (66,6 %), в основном, характеризовались короткой (до 1 месяца) продолжительностью (66,6 %) и быстрыми темпами (до 1 недели) формирования клинической симптоматики (76,2 %). При рецидивах средней тяжести (80,9 %) и средней продолжительности (не менее 2-х месяцев у 80,9 %) преобладали постепенные темпы развития (52,4 %). Тяжелые рецидивы (52,4 %) отличались замедленными темпами формирования полисиндромной неврологической симптоматики (28,6 %) и длительным течением (3 и более месяцев у 47,6 % больных). Чередование рецидивов разной степени тяжести у одного и того же больного способствовало продлению рецидивирующего этапа, который подразделялся на короткий (14,3 % до 3-х лет), средней продолжительности (52,4 % от 3-х до 8 лет) и продолжительный (33,3 % — более 8 лет). У большинства больных по мере течения рецидивирующего этапа преобладали неполные клинические ремиссии (95,2 %) разной продолжительности. Как правило, при тяжелых рецидивах преобладали короткие ремиссии (66,6 %); после рецидивов легкой и средней степени тяжести — умеренные (66,6 %) или продолжительные (47,6 %). Утяжеление и удлинение рецидивов на рецидивирующем этапе ВПТ способствовало неуклонному накоплению неврологического дефицита и переходу к этапу вторичного прогрессирования [17].

Системный анализ этапов прогрессирования выявил их структурную неоднородность, представленную тремя основными вариантами, частота которых при ВПТ и ППТ не имела принципиальных отличий:

- неуклонный вариант, протекающий без клинически очерченных периодов стабилизации (42,2 %);
- рецидивирующий вариант, протекающий со скачкообразными ухудшениями, напоминающими рецидивы (51,5 %);
- поступательный вариант, представляющий собой чередование периодов медленного прогрессирования неврологической симптоматики, имеющей, как правило, локальный акцент, и стабилизации разной продолжительности (80,7 %).

Для первых двух вариантов (неуклонного и рецидивирующего), протекающих неблагоприятно, было характерно преобладание грубой и стойкой неврологической симптоматики, приводившей к глубокой инвалидизации. Поступательный вариант, как правило, характеризовался отсутствием грубого неврологического дефицита, более продолжительным периодом остаточной трудоспособности, лучшей социально-психологической адаптацией, большей эффективностью иммунокорректирующей патогенетической терапии [18].

В целом, у большинства больных при ППТ РС ведущие клинические синдромы отличались выраженностью, стойкостью, высоким удельным весом поражения пирамидных, стволовых, мозжечковых систем, дисфункцией тазовых органов, отсутствием или крайней редкостью синдрома диссоциаций, резистентностью к проводимой терапии.

У всех больных на этапе прогрессирования были выявлены пирамидный, мозжечково-атактический синдромы и частичная атрофия зрительных нервов. Стволовая симптоматика достоверно преобладала при ВПТ, тогда как сфинктерные нарушения и атипичные синдромы — при ППТ (табл. 2, рис. 2).

Таблиця 2. Сравнительная частота ведущих синдромов на этапах прогрессирования при прогредиентных типах течения РС (в процентах)

Синдром	Тип течения	
	ВПТ (n = 32)	ППТ (n = 6)
Поражение пирамидного тракта	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
Поражение путей мозжечка	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
Поражение проводников чувствительности	43,7 ± 8,8	50,0 ± 8,8
Поражение черепно-мозговых нервов	84,4 ± 6,4*	66,6 ± 8,3*
Поражение функции тазовых органов	68,7 ± 8,2*	83,3 ± 6,6*
Частичная атрофия ДЗН обоих глаз	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
Синдром хронической утомляемости	87,5 ± 5,8	83,3 ± 6,6
Атипичные синдромы	37,5 ± 8,6*	66,6 ± 8,3*

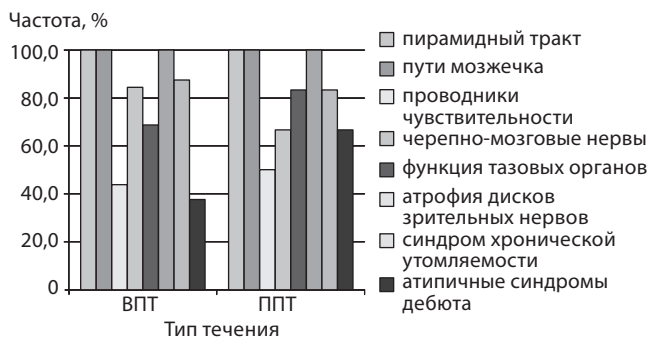


Рис. 2. Сравнительная частота ведущих синдромов на этапах прогрессирования при прогредиентных типах течения РС

Пирамидная симптоматика была представлена тетрапарезами, трипарезами, нижними парапарезами и характеризовалась грубыми нарушениями двигательных функций, вплоть до плегий, частым и выраженным повышением мышечного тонуса по спастическому типу, гиперрефлексией, патологическими стопными знаками сгибательного и разгибательного типа, отсутствием брюшных рефлексов.

Мозжечковый симптомокомплекс, который расценивается как один из наиболее неблагоприятных клинических маркеров прогредиентного течения, характеризовался горизонтальным нистагмом, выраженными нарушениями акта ходьбы и опоры, статической атаксией с нередким падением в пробе Ромберга, интенционным тремором рук и головы, координаторными расстройствами при проведении пальце-носовой и коленно-пяточной проб, асинергией, дисметриями, адiadoхокинезом, нарушением почерка, скандированной речью. В структуре синдрома поражения ствола мозга ведущее место занимали глазодвигательные нарушения в виде межъядерного офтальмопареза, диплопии в разных плоскостях, синдрома Парино, сходящегося и расходящегося косоглазия и парезов отводящих нервов. Не менее часто отмечались вертикальный нистагм, как следствие поражений верхних отделов ствола, бульбарные нарушения в виде поперхивания, дизартрии, снижения экскурсии мягкого неба и глоточного рефлекса. Гораздо реже возникали стволые парезы лицевого нерва и вестибулярный синдром.

Чувствительные расстройства были относительно редкими по сравнению с такими ядерными синдромами, как пирамидный и мозжечковый. Они характеризовались преимущественно проводниковыми и сегментарными расстройствами болевой чувствительности, а также нарушениями проприоцепции. Субъективные расстройства чувствительности в виде парестезий, дизестезий, гиперпатий, ощущения жжения, зуда, реже болевых корешковых феноменов были менее характерны для прогредиентных форм РС. Нарушения функции тазовых органов характеризовались стойкостью, выраженностью и резистентностью к лечению вне зависимости от типа прогредиентного течения. Атипичные синдромы (психоорганический, эпилептиформный, подкорково-гиперкинетический, псевдотуморозный и др.) достоверно преобладали при ППТ.

У всех больных с ПТТ исходный средний балл по шкале EDSS составил 5,8 ± 0,6. У 21 (55,2 %) больного с неблагоприятным прогнозом и высокими баллами по шкале EDSS (выше 6,0) средний балл соответствовал 6,3 ± 0,8. При неопределенном прогнозе у 17 больных (44,8 %) диапазон баллов варьировал от 4,0 до 6,0 (средний балл — 5,1 ± 0,4) и свидетельствовал об умеренной степени инвалидизации (табл. 3, рис. 3).

Таблиця 3. Инвалидизация в баллах по шкале EDSS на этапе прогрессирования при прогредиентных типах течения РС

EDSS (баллы)	Прогредиентные типы течения (n = 38)
4,0	1
4,5	1
5,0	7
5,5	8
6,0	11
6,5	7
7,0	3
Средний балл	5,8 ± 0,6

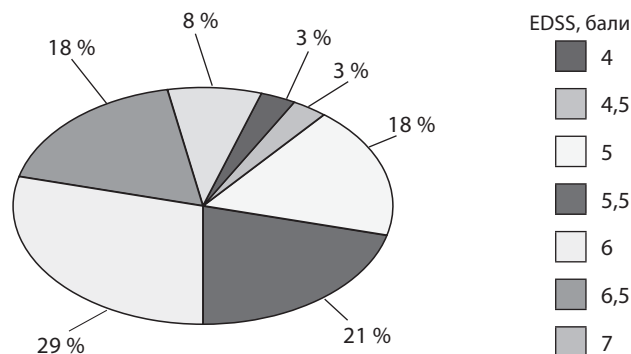


Рис. 3. Распределение больных согласно уровню инвалидизации в баллах по шкале EDSS на этапе прогрессирования при прогредиентных типах течения РС

В целом, у большинства больных прогредиентные типы течения характеризовались неуклонным накоплением неврологического дефицита и высокой степенью инвалидизации, приводящими к неблагоприятному прогнозу.

Характер прогноза формировався з урахуванням поточної клінічної ситуації та ретроспективного аналізу течія всіх етапів захворювання в цілому. В результаті клінічного аналізу структурно-функціональної організації особливостей течія прогресивних форм РС була виділена сукупність клінічних маркерів, маючих важне диференціально-діагностичне значення для поточного прогнозу. Більше ніж у половини хворих з прогресивними типами течія (57,9 %) прогноз оцінювався як небагатоприятний. Критеріями небагатоприятного прогнозу служили наступні клінічні показники: уповільнені темпи формування важких продовжувальних дебютів, протікавших з олиго- або полісиндромною клінічною симптоматикою; переважає мозжечково-атактичних та сфинктерних порушень в дебюті; формування етапу прогресивного після короткої неповної клінічної ремісії після дебюту при відсутності рецидивуючого етапу при ВПТ та безпосередньо після дебюту при ППТ; швидкі темпи накоплення вираженого неврологічного дефіциту при неуклонному варіанті прогресивного; рідкі та атипічні синдроми в структурі неврологічної симптоматики; стійка втрата здатності та резистентність до патогенетичної терапії.

Разом з тим, у частини хворих з прогресивними типами течія слід також виділяти відносно доброякісний варіант прогнозу — невизначений (42,1 %), який характеризується моно- та/або олиго-синдромними дебютами легкої або середньої тяжкості та помірної продовжувальності; швидкими або поступовими темпами розвитку клінічної симптоматики в дебюті; поєднанням середньої продовжувальності клінічної ремісії після дебюту з тривалим рецидивуючим етапом при ВПТ та тривалим етапом стабілізації після дебюту при ППТ; поступовим варіантом прогресивного з тривалими періодами стабілізації при ВПТ та ППТ; помірним неврологічним дефіцитом (до 6,0 балів за шкалою EDSS), формуючимся повільними темпами з неповною втратою здатності та частинною ефективністю патогенетичної терапії на етапах прогресивного [19, 20].

Взаємозв'язок між клінічними проявами порушень сну та функціонування в період бодрствования у хворих з прогресивними типами течія та різною ступенем вираженості неврологічного дефіциту залишається малоизученою проблемою при РС. Тому виявлення цих взаємозв'язків має важливе практичне значення.

Оцінку порушень циклу «сон — бодрствование» при прогресивних формах РС різною ступенем тяжкості проводили за допомогою наступних анкет-опросників:

- опросник проблем сну;
- опросник «Шкала якості сну»;
- опросник «Шкала сонливості Епворса»;
- Мюнхенський опросник для визначення хронотипу;
- Пітсбургський опросник для визначення індексу якості сну (PSQI);
- «Анкета по характеристиці порушень циклу сон — бодрствование», розроблена в відділі нейроінфекцій та РС ГУ ІНПН НАМН України [69].

За результатами анкет-опросників більшість досліджуваних хворих страждали інсомнією, яка характеризувалася широким спектром пресомнічних,

інтрасомнічних та постсомнічних розладів різною ступенем вираженості.

Пресомнічні розлади, згідно з результатами вищеперерахованих опросників, характеризувалися труднощами засипання з інверсією часу засипання; тривожністю або страхом при відході до сну; необхідністю в систематичному прийомі снодійних засобів.

Трудності засипання (не менше 7 днів в місяць) зустрічалися більше ніж у половини хворих (54,1 %), але тільки 13,6 % скаржилися на їх регулярний характер (14 і більше днів в місяць). В більшості випадків короткий період засипання (до 15 хвилин) відзначали 34,2 %, період середньої тривалості (до 30 хвилин) — 42,0 % хворих. При цьому у більшості ці показники корреливали з «хорошим» (42,0 %) та «задовільним» (50,0 %) якістю сну, тоді як «погане» якість сну з ускладненням засипання (30 хвилин та більше) було виявлено усього у 8,0 % хворих. При цьому 76,0 % хворих оцінювали тривалість сну як «помірну» (від 6 до 8 годин), 15,8 % — як «коротку» (менше 6 годин) та тільки 8,2 % — як «довгу» (більше 8 годин). Достатньо рідкими проявами пресомнічних розладів виявились тривожність або страх при відході до сну, які виникали «іноді» у 29,8 %, «часто» усього у 7,1 %. У більшості хворих (63,1 %) подібних скарг не спостерігалося. На відсутність необхідності в прийомі снодійних препаратів в зв'язі з відносною рідкістю пресомнічних розладів вказувало більшість хворих (76,3 %); до «рідкого» прийому (менше 1 разу в тиждень) вдавалися 10,5 %. На регулярний прийом снодійних (13,2 %) вказували ті хворі, які спробували ускладнення засипання більше 30 хвилин.

Інтрасомнічні розлади характеризувалися частими нічними пробудженнями, поєданими з поверхневим сном та великою кількістю сновидінь; труднощами засипання після пробудження; скороченням тривалості сну або повною відсутністю нічного сну; парасомніями в формі нічних кошмарів, снохобудінь та сноговорінь; нічним апноє; порушенням самопочуття в нічні години; ранніми ранковими пробудженнями.

На якість сну впливала не тільки його тривалість, але й глибина. Зменшенню тривалості та глибини сну, головним чином, приводили часті нічні та ранні ранкові пробудження [21]. Часті нічні пробудження (фрагментарність сну) декілька разів за ніч відзначали більшість хворих (71,1 %), але тільки 35,1 % вказували на їх регулярний характер. Часті труднощі засипання після пробудження в нічні години відзначали 29,0 % хворих, тоді як більшість тестованих (47,0 %) вказувало на рідкість подібних скарг. Ці прояви значно знижували загальну тривалість та ефективність сну (відношення часу сну до часу перебування в ліжку). Поверхневий сон з великою кількістю сновидінь носив регулярний характер усього у 8,0 % хворих, тоді як у більшості цей феномен або відсутствував (49,9 %), або виникав рідко (42,1 %). Повна відсутність нічного сну зустрічалася дуже рідко — усього у 8,0 % хворих; 26,3 % відзначали його відсутність «іноді» та 65,7 % ніколи не пред'являли скарг подібного роду. Серед симптомів, частіше всего приводячих до порушень сну, слід виділити болючі феномени в різних частинах тіла (76,3 %) та сфинктерні розлади (53,0 %), які частіше всего приводили до участі нічних пробудження. В той час як головні болі (47,3 %), нічна потливість (28,9 %),

ритмические движения во время сна (26,3 %) лишь «иногда» вызывали нарушение самочувствия в ночные часы. Также отмечена относительная редкость таких проявлений нарушений сна, как громкий храп (23,7 %), парасомнии в виде сноговорений (15,8 %), снохождений (5,3 %) и ночных кошмаров (26,9 %), длительных задержек дыхания во сне (ночное апноэ — 21,5 %) и бруксизма (10,9 %). Ранние утренние пробуждения выявлены у 65,8 % больных, в том числе у 42,0 % они возникали эпизодически, а 23,8 % сообщали об их регулярном характере — появлении каждую или почти каждую ночь. Группа больных, страдающих регулярными ранними утренними пробуждениями, как правило, характеризовалась трудностями засыпания, частыми ночными пробуждениями, низкой самооценкой качества сна. При этом, несмотря на многообразие и высокую частоту интрасомнических расстройств, 42,0 % больных оценивали качество сна как «отличное» и «хорошее»; 50,0 % — как «удовлетворительное» и только 8,0 % — как «плохое» и «очень плохое».

Таким образом, у большинства больных при анализе субъективной оценки качества сна, с одной стороны, выявлено несоответствие между высокой частотой трудностей при засыпании, частыми ночными (фрагментарность сна) и ранними утренними пробуждениями, широким, но избирательным спектром нарушений самочувствия, а с другой стороны, редкостью жалоб на плохое качество сна, включая поверхностный сон со множеством сновидений. Это свидетельствует о том, что субъективные и объективные характеристики качества сна не всегда совпадают. Как правило, переоцениваются такие показатели, как недостаточная длительность сна, время засыпания, глубина сна, частота пробуждений. Полученные диссоциации могут свидетельствовать о нарушении интегративных процессов в деятельности мозга, включая алекситимические расстройства, когнитивные и эмоциональные нарушения [22].

Постсомнические расстройства проявлялись утренней сонливостью, недостаточной удовлетворенностью качеством ночного сна, а также нарушениями дневного бодрствования (повышенная дневная сонливость, отсутствие бодрости и чувства отдыха после ночного сна, снижение работоспособности, внимания, памяти и др.).

Утренняя сонливость с отсутствием чувства отдыха и бодрости после сна выявлена у 73,7 % больных, в том числе она носила регулярный характер у 26,3 % больных с ранними пробуждениями. При этом «плохое самочувствие» в утренние часы отмечали всего 5,4 % больных, тогда как остальные тестируемые оценивали свое состояние как «хорошее» (49,6 %) и «удовлетворительное» (45,0 %). Дневная сонливость отмечалась у 68,5 % больных, однако только у 21,2 % она носила регулярный характер и нередко сопровождалась дневным сном. У значительного числа больных (47,3 %) феномен дневной сонливости носил эпизодический характер. Следует подчеркнуть, что ощущение сонливости в течение дня избирательно и с разной частотой усиливалось в ситуациях, не требующих повышенной психической и двигательной активности (после приема пищи — 50,0 %, при чтении — 53,2 %, просмотре телепередач — 76,4 %, пассивном бодрствовании во время отдыха — 49,8 %, разговоре, не требующем эмоционального напряжения — 23,7 %, при поездках в транспорте — 13,2 %). Больные с нарушениями засыпания и фрагментацией сна чаще испытывали утреннюю сонливость, в то время как наличие ранних утренних пробуждений способствовало развитию повышенной дневной сонливости.

Проведенный анализ между частотой и тяжестью диссомнических расстройств (по данным опросников и сонографии) обнаружил их зависимость от степени выраженности неврологического дефицита и характера прогноза. Выраженный неврологический дефицит, а следовательно неблагоприятный характер прогноза, усугубляли десинхроноз и оказывали негативное влияние на структуру ночного сна. По данным сонографии было выделено три варианта нарушений структуры ночного сна. Первый вариант (19,2 % больных) характеризовался негрубыми нарушениями архитектоники ночного сна вследствие истощения сомногенных систем мозга. Второй вариант (23,1 % больных), связанный с нарушением механизмов инициации и реализации фазы быстрого сна, характеризовался более значительными нарушениями цикла «сон — бодрствование». При третьем варианте (57,7 % больных) возникали выраженные изменения архитектоники ночного сна, которые формировались в результате нестабильности функционирования сомногенных систем мозга.

В рамках каждого варианта нарушений структуры ночного сна была проведена оценка характера прогноза для каждого больного. В результате анализа оказалось, что при первом варианте неблагоприятный прогноз встречался у 20,0 % больных, при втором варианте — у 33,3 %, при третьем варианте — у 73,3 %. Это свидетельствует о том, что структурные нарушения архитектоники ночного сна зависят от тяжести заболевания.

Таким образом, проведенные исследования подтвердили широкую распространенность и высокую клиническую значимость диссомнических расстройств при прогредиентных типах течения РС. Неудовлетворенность качеством сна в виде избирательного возникновения пресомнических, интрасомнических и постсомнических расстройств, включая дневную сонливость, испытывали большинство больных. Это свидетельствует о гетерогенном характере указанных расстройств, мультифакториальности их патогенеза, включая причинно-следственные взаимосвязи между многообразными нарушениями сна и структурными поражениями мозга демиелинизирующего и дегенеративного характера, приводящими к дисфункции структур мозга и дезинтеграции нейромедиаторных систем, регулирующих цикл сон — бодрствование.

Список литературы

1. Левин Я. И. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы. Москва : Медпрактика-М, 2005. 115 с.
2. Kessler R. C., Berglund H. F. Insomnia, comorbidity, and risk of injury among insured Americans: results from the America Insomnia Survey // *Sleep*. 2012. 35(6): 825—34.
3. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2nd Ed. Westchester : American Academy of Sleep Medicine, 2005.
4. Haimov J., Hanuka E., Horowitz Y. Chronic insomnia and cognitive functioning among older adult // *Dehav. Sleep* 12-2 p. *Med*. 2008. Vol. 6, №1. P. 32—54.
5. Котова О. В., Акарачкова Е. С. Нарушения сна у пациентов с неврологическими заболеваниями // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012. 12. С. 101—104.
6. The hypothalamic integrator for circadian rhythms / C. B. Saper, J. Lu, T. C. Chou [et. al.] // *Trends. Neurosci. Neurosci*. 2005; 28: 152—7.
7. Ковальзон В. М., Завалко И. М. Нейрохимия цикла «бодрствование — сон» и болезнь Паркинсона // *Нейрохимия*. 2013. №3. С. 193—206.
8. Sleep Problems linked to decline in brain function with age / By Janice Wood Associate News Editor // Reviewed by John M. Grohol. 2014, June 28.

9. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта / В. Л. Анисимов, И. М. Кветно, Ф. М. Комаров [и др.]. Москва, 2000. 184 с.

10. Хелимский, А. М. Эпифиз. Москва : Медицина. 1969. 183 с.

11. Вакуленко, Л. А. Расстройства сна и принципы его коррекции [Текст] // Новые медицинские технологии. 2001. № 6. С. 36—37.

12. Волошина Н. П., Негреба Т. В., Перцев Г. Д. Анкета «Характеристика нарушений цикла сон — бодрствование» : Науковий твір № 45423 від 03.09.2012 р.

13. Johns V. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale // Sleep. 1991; 14: 540—5.

14. Клиническая характеристика дебютов рассеянного склероза при разных типах течения с учетом текущего прогноза / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Васильевский [и др.] // Украинский неврологический журнал. № 4(29). 2013. С. 7—13.

15. Рассеянный склероз в Украине: распространенность, течение, прогноз, лечение, фармакоэкономика / П. В. Волошин, Н. П. Волошина, В. И. Тайцлин [и др.] // Український вісник психоневрології. 2007. Т. 15, вип. 1(50). С. 6—21.

16. Современные аспекты рассеянного склероза: патогенез, особенности течения в Украине, диагностика, стандарты патогенетической терапии / П. В. Волошин, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба [и др.] // Нейрон-ревю (журнал клинических нейронаук). 2007. №3. С. 4—26.

17. Нові підходи до клінічної діагностики різних типів перебігу розсіяного склерозу і їх диференційована терапія. Практичні рекомендації : авторське право на науковий твір № 47786 від 13.02.2013 р. / Волошина, Н. П., Васильевський В. В., Негреба Т. В. [та ін.].

18. Негреба, Т. В. Клиническая характеристика прогрессивных типов течения рассеянного склероза // Український вісник психоневрології. 2003. Т. 11, вип. 1 (34). С. 16—18.

19. Негреба, Т. В. Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза : свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 30251 від 15.09.2009.

20. Прогностичні критерії при різних типах перебігу розсіяного склерозу : авторське право на науковий твір № 39160 від 14.07.2011 р. / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, І. Л. Левченко, Т. М. Ткачова, О. В. Єгоркіна.

21. Полуэктов М. Г., Русакова И. М., Левин Я. И. Оценка распространенности нарушений сна среди больных неврологического стационара // Журнал неврологии и психиатрии. 2009. № 4. С. 59—62.

22. Богословский М. М. Современные представления о природе и функциях сна // Журнал высшей нервной деятельности. 1998. Т. 48, вып. 1. С. 161—169.

Надійшла до редакції 12.07.2017 р.

ВОЛОШИНА Наталия Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом нейроинфекций и рассеянного склероза Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины» (ГУ «ИНПН НАМН Украины»), г. Харьков, Украина

НЕГРЕБА Татьяна Валерьяновна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела*

ТЕРЕЩЕНКО Людмила Павловна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела*

ВАСИЛОВСКИЙ Виталий Вадимович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела*

ЗАБРОДИНА Людмила Петровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела нейropsychocybernetics ГУ «ИНПН НАМН Украины», г. Харьков, Украина

ПЕРЦЕВ Григорий Дмитриевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела*

ПЕСОЦКАЯ Ксения Олеговна, младший научный сотрудник отдела*

ЧЕРНЕНКО Максим Евгеньевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела*

* — отдел нейроинфекций и рассеянного склероза ГУ «ИНПН НАМН Украины», г. Харьков, Украина

VOLOSHYNA Nataliia, Doctor of Medical Science, Professor, the Head of the Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine

NEGREBA Tetiana, MD, PhD, Leading Researcher of the Department*
TERESHCHENKO Liudmyla, MD, PhD, Leading Researcher of the Department*

VASYLOVSKYI Vitalii, MD, PhD, Leading Researcher of the Department*

ZABRODINA Liudmyla, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Neuropsychocybernetics of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv

PERTSEV Grygorii, Doctor of Medical Science, Head Researcher of the Department*

PISOTSKA Kseniia, Junior Researcher of the Department*
CHERNENKO Maksym, MD, PhD, Senior Researcher of the Department*

* — Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine