https://doi.org/10.17116/jnevro20171174242-47

Нарушения сна — важный фактор в комбинации «малых» симптомов рассеянного склероза

Э.З. ЯКУПОВ[1, 2]*, Ю.В. ТРОШИНА[1, 2]

[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; [2]ООО «Научно-исследовательский медицинский комплекс «Ваше здоровье», Казань, Россия

Цель исследования. Изучить клинико-нейрофизиологические особенности нарушений сна у пациентов с различными формами рассеянного склероза (РС), их влияние на качество жизни, течение и прогноз заболевания. Выявить влияние нарушений сна на формирование и поддержание синдрома хронической усталости у пациентов с РС. **Материал и методы.** Обследованы 54 пациента с различными формами РС и 54 здоровых добровольца. Использовались общеклинические методы исследования с применением нейропсихологического тестирования (выявление тревожно-депрессивных состояний), шкал субъективной оценки качества сна (определение выраженности дневной сонливости, синдрома хронической усталости, показателя качества жизни) и их последующее соотношение с нейровизуализационными и нейрофизиологическими данными. **Результаты и заключение.** Анализ данных показал высокую частоту нарушений сна, ассоциированных с тревожными расстройствами и иной коморбидной патологией, которые значительно чаще встречаются среди пациентов с РС.

Ключевые слова: *нарушения сна, тревога, полисомнография, рассеянный склероз, синдром хронической усталости.*

Sleep disturbances — an important factor in combination with «minor» symptoms of multiple sclerosis

E.Z. YAKUPOV, YU.V. TROSHINA

Kazan State Medical University, Kazan, Russia; LLC Scientific Research Medical Complex «Your Health», Kazan, Russia

Objective. To investigate the clinical and neurophysiological features of sleep disorders in patients with different forms of multiple sclerosis (MS) and their impact on life quality, dynamic and prognosis of the disease. Identify the impact of sleep disorders on the formation and maintenance of chronic fatigue syndrome in patients with MS. **Material and methods.** General clinical methods of examination like neuropsychological testing (definition of anxiety and depression), the scales of the subjective determination of the quality of sleep, the severity of daytime sleepiness, quality of life, severity of chronic fatigue syndrome) and their subsequent correlation with neuroimaging and neurophysiological data were studied. 54 patients with different forms of MS and 54 healthy volunteers in the control group were selected. **Results and conclusion.** Data analysis showed a high level of sleep disorders associated with anxiety disorders, comorbid pathologies, which is significantly higher in the study group.

Keywords: *sleep disorders, anxiety, polysomnography, multiple sclerosis, chronic fatigue syndrome.*

Рассеянный склероз (РС) является самым распространенным после черепно-мозговых травм органическим заболеванием центральной нервной системы, встречающимся у лиц молодого возраста [1]. Показатели распространенности РС в мире имеют тенденцию к увеличению. Это связано как с активным внедрением нейровизуализационных методов диагностики, так и с увеличением продолжительности жизни больных, обусловленной улучшением методов лечения, реабилитации, социальной помощи. Кроме того, имеет место и достоверное увеличение количества новых случаев, т.е. реальный рост показателя первичной заболеваемости [2].

Жалобы, предъявляемые пациентами с РС, крайне разнообразны: нарушения чувствительности, диплопия, головокружения, нарушение функции тазовых органов, спастичность, двигательные расстройства, патологическая хроническая усталость. Кроме того, различные проявления РС могут сочетаться друг с другом, что не позволяет выделить один патогномоничный симптом заболевания. Вариативность симптоматики довольно широка и может проявляться: чувствительными нарушениями (40% случаев), зрительными и глазодвигательными расстройствами (35%), нарушениями походки (32%), парезами (24%), головокружениями (8%), сфинктерными нарушениями (6%) [3].

Значительная часть исследователей при изучении РС опирается на анализ этих, так называемых «больших» симптомов заболевания. Однако, кроме

© Э.З. Якупов, Ю.В. Трошина, 2017

*e-mail: ed_yakupov@mail.ru

них существует целый ряд других проявлений РС, которые можно назвать по аналогии с «большими» — «малыми» симптомами: астения, общая слабость, депрессия, тревожные расстройства, нарушения сна.

Согласно результатам крупного исследования, проведенного в США в 2014 г. с участием более 2,5 тыс. больных РС, жалобы на астению, патологическую усталость и/или дневную сонливость предъявляют более 60% опрошенных. Течение болезни с наличием тяжелых, зачастую инвалидизирующих симптомов усугубляется выраженной слабостью, сонливостью, апатией, которые значительно ухудшают качество жизни больных РС. Похожие результаты были получены группой российских ученых, показавших, что синдром хронической усталости при количественном анализе (в баллах шкалы выраженности усталости FSS) четко коррелирует с уровнем неврологического дефицита, а также степенью тревожности и наличием депрессивных расстройств. Этот симптом проявляется по-разному в зависимости от формы и типа течения РС и оказывает влияние на качество жизни больных [4, 5].

В ряде исследований, представленных на Европейском конгрессе исследователей сна в 2014 г., показано, что в большинстве своем патологическая хроническая усталость и дневная сонливость вызваны именно нарушениями ночного сна — отсроченным засыпанием, нарушением его поддержания, синдромом беспокойных ног. Кроме того, была предпринята попытка соотнести данную симптоматику с топическим расположением очагов демиелинизации [6, 7].

Анализ литературы по исследованиям в области РС показывает, что крайне малое внимание уделяется нарушениям сна у больных с этой патологией, в то же время нарушения сна у этой категории больных оказывают существенное влияние на их качество жизни. Очевидно, что коморбидные состояния могут стать как причиной нарушений сна, так и усугубить течение основного заболевания. И наоборот, имеющиеся нарушения сна зачастую являются предрасполагающими факторами развития ряда психических и соматических заболеваний [8].

Цель исследования — изучить клинико-нейрофизиологические особенности нарушений сна у пациентов с различными формами РС, их влияние на качество жизни, течение и прогноз заболевания, выявить влияние нарушений сна на формирование и развитие синдрома хронической усталости.

Материал и методы

Основную группу составили 54 пациента (42 женщины и 12 мужчин) с различными формами РС в возрасте от 16 лет до 61 года, которые имели максимальное значение по EDSS (*англ.* Expanded Disability Status Scale — расширенная шкала оценки степени инвалидизации) — 6 баллов, проходили плановое лечение или наблюдались на базе лечебных учреждений с июня 2015 г. по сентябрь 2016 г. На момент включения диагноз РС был выставлен и соответствовал пересмотренным критериям МакДональда. Распределение по возрасту было следующим: до 30 лет — 19 пациентов, 31—40 лет —18, 41—50 лет — 8, 51 год и более — 9 больных.

Все пациенты соответствовали критериям включения и исключения для данного исследования. *Критерии включения:* клинически и радиологически подтвержденный диагноз РС, возраст от 16 лет и более, физическая и интеллектуальная дееспособность, способность отвечать на вопросы анкеты. *Критерии исключения:* возраст менее 16 лет, неспособность адекватно отвечать на вопросы анкет, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (декомпенсированная сердечно-легочная болезнь, онкологические заболевания, декомпенсированная почечная недостаточность, злоупотребление алкоголем), а также беременность.

Группу сравнения составили 54 здоровых добровольца, сопоставимые по демографическим характеристикам с основной группой. В группе сравнения соответствующее распределение было таковым: до 30 лет — 13 участников, 31—40 лет —20, 41—50 лет — 10, 51 год и более — 9 человек.

Всеми больными было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Этапы исследования содержали общеклинические, нейропсихологические и специальные инструментальные методы. Общеклинические включали: сбор анамнеза жизни, оценку жалоб больного, в том числе на нарушения сна и общую слабость, сниженный фон настроения, анализ истории заболевания (данные о возрасте дебюта, течении, частоте обострений, получаемой терапии), определение объективного статуса больного, физикальный осмотр, оценку неврологического статуса с определением степени выраженности неврологического дефицита (в баллах по шкале EDSS). Для выявления критерия исключения, касающегося наличия сопутствующих соматических патологий, оценивались данные рутинных анализов: результаты общего и биохимического анализов крови, мочи, результаты электрокардиографии.

Нейропсихологический профиль определяли с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), а также Питтсбургского индекса качества сна (PSQI), шкалы оценки дневной сонливости (ESS), выраженности утомляемости (FSS), визуальной аналоговой шкалы качества сна (ВАШ), Европейского опросника качества жизни (EQ5D).

Кроме того, оценивали результаты нейровизуализации больных с анализом количества и распространенности очагов демиелинизации по данным

магнитно-резонансной томографии (МРТ) (изображения получены на аппарате Magnetom Symphony 1,5T, «Siemens», Германия). Для объективной оценки качественных и количественных нарушений сна использовали полисомнографию (ПСГ) — наиболее точный и полный метод оценки состояния организма во время сна, с регистрацией ряда показателей (электроэнцефалограммы, электроокулограммы, электромиограммы, дыхательных характеристик, уровня сатурации). ПСГ была выполнена на базе сомнологического центра ООО «Научно-исследовательский медицинский комплекс «Ваше здоровье» (Казань) с помощью стационарного полисомнографического оборудования Alice 5 Sleepware Respironics System («Philips», США), программного обеспечения Alice Sleepware v. 2.8.78 с видеорегистрацией.

Статистический анализ результатов осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistica 20.0. Статистически значимыми различия считали при $p<0,05$ (уровень вероятности более 95%).

Проводили описательный и сравнительный анализ данных. Для описания значений в группах в рамках дескриптивной статистики использовались следующие параметры: медиана, интерквартильный размах. Сравнительный анализ независимых совокупностей количественных переменных основывался на определении достоверности разницы показателей по *U*-критерию Манна—Уитни. Для оценки качественных переменных применялся χ^2 Пирсона, а также χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Наличие корреляционных связей выявлялось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сила связей определялась с использованием шкалы Чеддока, где теснота $R<0,1$ расценивается как незначимая, $R=0,1$—$0,3$ — слабая, $R=0,3$—$0,5$ — умеренная, $R=0,5$—$0,7$ — заметная, $R=0,7$—$0,9$ — высокая, $R=0,9$—$0,99$ — весьма высокая.

Результаты

По типу течения РС пациенты распределились следующим образом: ремиттирующий РС (РРС) — 50% ($n=27$) больных, первично-прогрессирующий РС (ППРС) — 33,3% ($n=18$), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) — 14,8% ($n=8$), клинически-изолированный синдром (КИС) — 1,85% ($n=1$). На момент исследования у 38 (70,4%) пациентов наблюдали фазу обострения РС.

Средняя длительность заболевания в основной группе составила 6,7±0,6 года (95% ДИ 5,6—8,0). По частоте обострений значительная часть (46,3%, $n=25$) пациентов имела двукратное число экзацербаций в год, у 1/3 (33%, $n=18$) пациентов ежегодно отмечался лишь один эпизод ухудшения состояния. Остальные отмечали наличие обострений 2 раза в год и реже.

Картина МРТ 72,2% ($n=39$) больных отличалась множественным поражением белого вещества с преимущественным поражением перивентрикулярного отдела белого вещества, с характерными размерами около 3—5 мм, гиперинтенсивным в Т1-режиме. В остальных наблюдениях количество очагов было до 6. При этом в 14 случаях отмечалось также поражение спинного мозга (цереброспинальная форма) и в 1 случае — мозжечка. Распределение по баллам шкалы EDSS (с учетом критерия исключения — значение более 6 баллов) определилось медианой 3 [3; 4].

Важным являлось определение наличия сопутствующей патологии, объясняющей нарушения сна и прочую симптоматику, в связи с чем могла быть получена возможность исключения коморбидности РС с инсомническими расстройствами, чтобы рассматривать их отдельным звеном в патогенезе демиелинизации. Выявление причинно-следственных связей и выделение каких-либо из них в качестве первичных факторов позволило бы говорить о вторичности прочих симптомов: тревоги, депрессии, астенических расстройств в рамках РС.

Показатели шкал HADS, ESS, EQ5D, PSQI также демонстрируют значительное ухудшение по всем показателям у больных основной группы. Избыточную дневную сонливость можно отнести к постсомническим расстройствам, которые имеют схожую клинику с дневными проявлениями синдрома хронической усталости. Поэтому так важно дифференцировать эти состояния. При оценке показателей шкалы ESS медиана в основной группе составила 8,0 балла, что уже само по себе является пограничным уровнем для избыточной дневной сонливости, при этом в группе сравнения аналогичный показатель был равен 6,0 балла.

По шкале HADS медиана уровня тревоги для основной группы составила 7,0 балла, для группы сравнения — 5,0 балла, депрессии — 8,0 и 6,0 балла соответственно, что в обоих случаях статистически достоверно отличалось ($p<0,001$).

Показатели ВАШ качества сна в группах значимо различались. Максимальным считается 10,0 балла — сон освежающий, без пробуждений, с хорошим засыпанием, тогда как нижняя граница (1,0 балла) представляет собой самое низкое качество сна — сон с частыми пробуждениями, дневной разбитостью, слабостью. У пациентов основной группы среднее значение по ВАШ составило 7 [5; 8] баллов, для группы сравнения — 9 [8; 9] баллов, разница была оценена статистически значимой ($p<0,001$).

Таким образом, качество сна уже на этапе субъективной оценки было значительно ниже в основной группе.

Для более объективной оценки качества сна использовался PSQI. Показатели этой шкалы в группах также статистически достоверно отличались

Таблица 1. **Анализ распространенности астении и нарушений сна у пациентов в группах с различным типом течения РС**

Тип течения	Астения		Нарушения сна	
	n	%	*n*	%
РРС	22	81,5	13	48,1
ППРС	13	72,1	8	44,4
ВПРС	8	100	7	87,5
КИС	1	100	1	100

(p<0,001), медиана в группе пациентов с РС составила 6 баллов, а у здоровых добровольцев — 3 балла.

Проводился корреляционный анализ нейропсихологических характеристик основной группы, который выявил тесную связь между рядом показателей.

Корреляционная связь уровня тревоги и депрессии, оцененная с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, оказалась статистически значимой и оценивалась на уровне 0,01 (двусторонняя), как и их взаимная связь между баллами PSQI (p<0,01). Выявленные связи, их сила и теснота (оцениваемая как умеренная и заметная по шкале Чеддока) свидетельствуют о выраженной сочетаемости этих признаков у больных с РС, тогда как аналогичные показатели, проанализированные в группе сравнения, выявили лишь наличие слабой связи (r=0,27) между баллами Эпвортской шкалы дневной сонливости (ESS) и PSQI, что позволяет говорить о сочетаемости у больных с РС нарушений сна, тревожных и депрессивных расстройств в отличие от здоровых лиц. При сопоставлении показателей в группах с различным течением заболевания с помощью критерия Краскела—Уоллиса была выявлена статистически значимая разница (p<0,05) в показателе качества жизни у таких пациентов. Так, ППРС и ВПРС не различались значимо по показателю качества жизни, однако разница между РРС и ППРС, а также между РРС и ВПРС была значима (p=0,032 и p=0,023 соответственно) **(табл. 1)**.

Астения присутствовала при всех типах течения заболевания, но максимальный процент выявлен при РРС и при ВПРС (100%). Жалобы на нарушения сна отмечались менее чем у половины обследованных с РРС и ППРС, в также у 87,5% пациентов с ВПРС.

Эффективность сна как первый общий качественный показатель представляет собой отношение общего времени сна ко времени, проведенному в постели с момента выключения света. Нормальным показателем считается уровень, колеблющийся в пределах 92—98%, удовлетворительным — более 90%. В обеих группах эффективность сна для основной группы составила 75,6 [65; 79]%, для группы сравнения — 85,0 [78; 89]% (p<0,001). Эффективность сна у пациентов с ВПРС оказалась минимальной — медиана составила 66%, при РРС — 78% (p=0,04).

Важным дополнением к показателям общих объективных характеристик сна является их сопоставление с субъективными, необходимое для выявления фактора вероятной недооценки либо переоценки обследуемыми качества своего сна. В связи с этим была проведена оценка связей показателя качества сна по ВАШ с объективными (латентность, эффективность) результатами, полученными с помощью ПСГ. Связь между показателем качества сна по ВАШ и эффективностью сна по данным ПСГ можно оценить как умеренную прямую (r=0,45, p<0,001), между ВАШ и латентностью сна — как обратную умеренную (r= –0,33; p<0,001). Таким образом, время засыпания и количество пробуждений ночью являются теми непосредственными показателями, на которые опирается пациент в оценке качества сна по ВАШ. Это также показывает, что пациенты достаточно эффективно могут отмечать у себя нарушения сна, что важно при оценке наличия «малых» симптомов РС, а соответственно, при постановке диагноза и в дальнейшем лечении. Анализ полученных данных позволяет говорить об убедительных различиях в представленности различных фаз сна в основной группе и группе сравнения. Медиана времени 1-й фазы сна в основной группе составила 21,5 [12; 27]%, что значимо превышает средние нормальные показатели и свидетельствует о преобладании поверхностного сна; в группе здоровых лиц этот показатель составил 14 [10; 20]%. В связи с этим возможно компенсаторное снижение представленности более глубоких фаз у больных РС. Действительно, 2-й цикл фазы медленного сна (ФМС) в основной группе больных занимает меньший процент времени, что является статистически значимым показателем, в отличие от группы сравнения.

Кроме того, 3-й цикл ФМС у больных РС оказался на уровне группы сравнения, фаза быстрого сна (ФБС) составляет меньший процент времени у больных основной группы, но это различие статистически незначимо (p=0,145).

Таким образом, результаты нейропсихологического тестирования обследованных показали, что в основной группе преобладают тревожные, депрессивные состояния, нарушения сна, что подтверждается объективными данными ПСГ — увеличением поверхностного сна, снижением процента более глубоких стадий ФМС.

Для сопоставления и выявления возможной связи представленности фаз сна с данными нейропсихологических характеристик проводился корреляционный анализ между этими показателями **(табл. 2)**.

При оценке соотношения фаз сна с другими показателями ПСГ у больных РС выявили корреляционную связь от заметной до умеренной между продолжительностью сна в каждой из фаз. Обнаружена сильная обратная связь между увеличением процента ФМС в 1-м и 2-м циклах с ФБС. Таким образом, удлинение именно поверхностного сна вносит максимальный вклад в снижение процента ФБС. Также

Таблица 2. **Соотношение показателей нейропсихологического тестирования с фазами и стадиями сна у пациентов с РС**

Показатель	Фаза сна			
	1-я стадия ФМС	2-я стадия ФМС	3-я стадия ФМС	ФБС
ВАШ	–0,24*	0,28**	0,06	–0,29
	0,013	0,004	0,530	0,77
HADS (тревога)	0,23*	–0,043***	–0,002	–0,023
	0,017	0,000	0,981	0,817
HADS (депрессия)	0,39***	–0,041***	–0,04	–0,08
	0,000	0,000	0,670	0,421
PSQI	0,36***	0,42***	0,04	0,13
	0,000	0,000	0,70	0,173
Эффективность сна	–0,20*	0,20*	0,15	0,11
	0,035	0,038	0,128	0,908
ФМС (1-й цикл)	1,0	–0,38***	–0,28**	–0,40***
	—	0,000	0,003	0,000
ФМС (2-й цикл)	–0,38***	1,0	0,15	–0,21*
	0,000	—	0,117	0,034
ФМС (3-й цикл)	–0,28**	–0,15	1,0	–0,41***
	–0,003	0,117	—	0,000
ФБС	–0,40***	–0,21*	–0,41***	1,0
	0,000	0,034	0,000	—

Примечание. Оценка проведена с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена; * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,0001$.

Таблица 3. **Показатели сатурации в ночное время в группах обследованных**

Показатель	Пациенты с РС		Группа сравнения		*p*
	Me	ИКР	Me	ИКР	
SpO_2 мин, %	92	[90; 94]	93	[92; 94]	0,014
SpO_2 ср., %	95	[94; 96]	96	[95; 97]	0,428

Примечание. Me — медиана, ИКР — интерквартильный размах.

у пациентов с РС показатель поверхностного сна обнаруживает слабую обратную связь с качеством сна по ВАШ, прямую — с показателем эффективности сна, уровнем тревоги, умеренную прямую — с уровнем депрессии по шкалам HADS ($r=0,39$) и PSQI ($r=0,36$) ($p<0,001$), что подтверждает теорию об увеличении ФБС при депрессивных расстройствах.

Другим показателем, имеющим важное значение в формировании нарушений сна, является индекс двигательной активности в конечностях (ИДК), увеличение которого может быть особенно важно вследствие его влияния на качество сна, например при синдроме беспокойных ног или синдроме периодического движения в конечностях. Среднее значение этого показателя должно быть не более 15 событий в час, увеличение этого индекса может свидетельствовать о соматическом неблагополучии (анемия, дефицит железа, электролитные нарушения, воздействие ряда препаратов, полинейропатия), а также быть появлением идиопатического двигательного расстройства. Расстройства двигательной сферы характерны для больных РС вследствие страдания как пирамидной системы, так и чувствительной. При сравнении результатов между группами ИДК в основной группе был выше, чем в группе сравнения ($p=0,001$) **(см. рисунок)**.

Кроме непосредственных измерений дыхательного потока, в ходе настоящей работы были оценены также параметры, на которые непосредственно влияет ритм дыхания, — насыщение крови кислородом, сатурация (SpO_2) **(табл. 3)**.

Заключение

Пациенты с РС в значительной мере подвержены нарушениям сна, которые были выявлены у 54% всех обследованных (в группе сравнения у 15%). По типу течения максимально нарушения сна были зафиксированы в группе с ВПРС (100% обследованных) и РРС (81,5%). Эта симптоматика в большинстве случаев сочетается с наличием общей слабости, астении, выраженность которых напрямую зависит от качества и эффективности ночного сна. В структуре нейропсихологических характеристик пациентов с РС преобладала тревожно-депрессивная симптоматика, которая достигала клинически значимого уровня: 42,6% больных с субклинически и клинически выраженной тревогой, 53,7% — с депрессией. ПСГ выявила наличие объективных показателей снижения качества сна, его эффективности у больных РС (эффективность сна у пациентов с ВПРС была минимальной: медиана составила 66%, в группе с РРС — 78%, $p=0,04$); больные с РС чаще страдали двигательными расстройствами во время сна (ИДК в основной группе 17,0 события в час, $p=0,001$); самые высокие показатели уровня ИДК

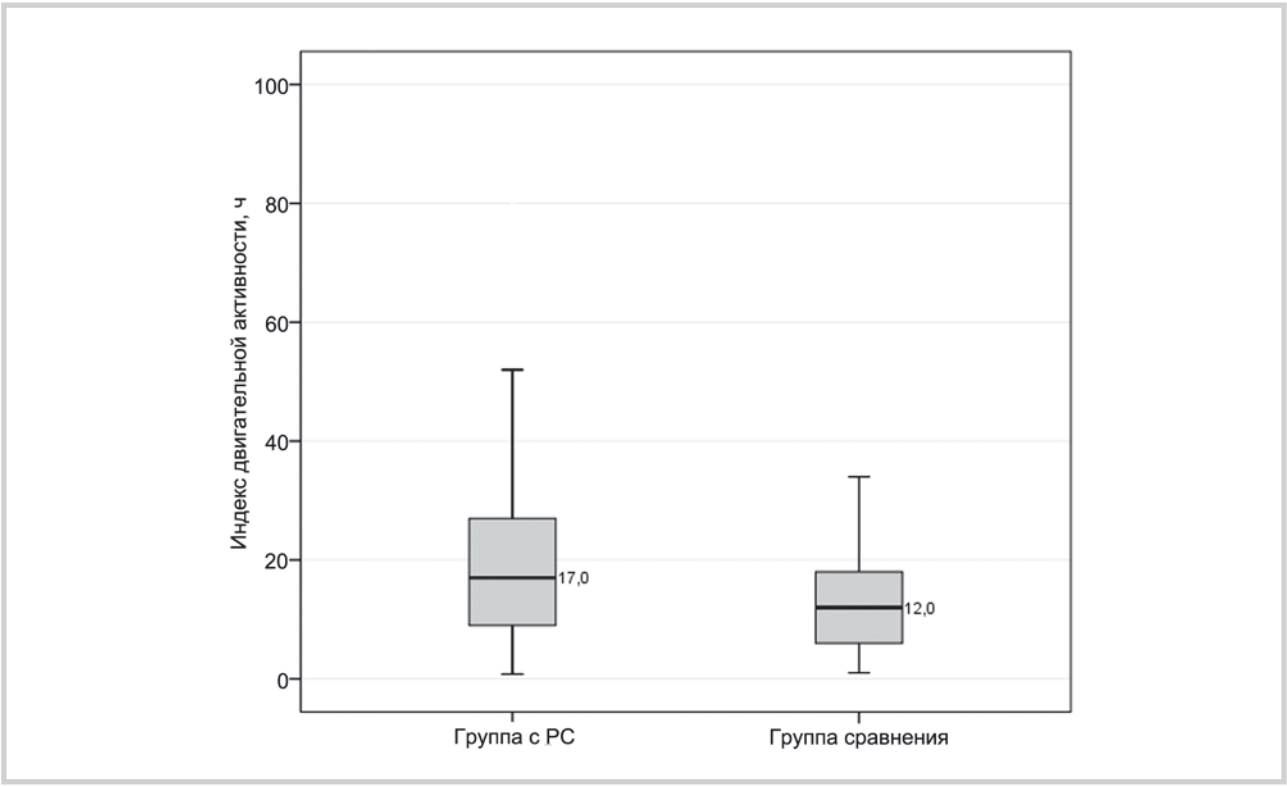

Рисунок. **Индекс двигательной активности в конечностях у обследованных лиц.**

показали пациенты с ВПРС (p<0,05). Пациенты, страдающие РС, имеют более низкий уровень сатурации в течение ночи. Нарушения сна и их последствия оказывают непосредственное влияние на состояние больных с РС, приводя к ухудшению течения заболевания, качества жизни пациентов. Эта симптоматика имеет выраженную корреляционную связь с показателями по шкале EDSS, проявлением слабости, качеством жизни и имеет выраженное значение при любом типе течения РС, наблюдается в том числе и в период ремиссии, что позволяет выделить особую группу так называемых «малых» симптомов РС, в которую кроме нарушений сна входят синдром хронической усталости, аффективные расстройства. Высокая коморбидность этих состояний диктует необходимость раннего выявления сопутствующей симптоматики, которая в продолжительный межэкзацербационый период продолжает играть важную роль в жизни пациента с РС, снижая качество его жизни, ограничивая круг его общения и трудоспособность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Суслина З.А., Захарова М.Н., Завалишин И.А., Бойко А.Н., Демина Т.Л., Гусев Е.И., Шмитд Т.Е., Яхно Н.Н., Воробьев П.А., Лукьянцева Д.В., Авксентьева М.В., Быкова О.В., Маслова О.И., Хальфин Р.А. Протокол ведения больных «Рассеянный склероз». *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2006;2:25-97. [Suslina ZA, Zakharova MN, Zavalishin IA, Boiko AN, Demina TL, Gusev EI, Shmitd TE, Yakhno NN, Vorob'ev PA, Luk'yantseva DV, Avksent'eva MV, Bykova OV, Maslova OI, Khal'fin RA. Protokol vedeniya bol'nykh «Rasseyannyi skleroz». *Problemy standartizatsii v zdravookhranenii.* 2006;2:25-97. (In Russ.)].
2. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Специальный выпуск «Рассеянный склероз»)*. 2002;3-6. [Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN. Epidemiologicheskie kharakteristiki rasseyannogo skleroza v Rossii. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova (Spetsial'nyi vypusk «Rasseyannyi skleroz»)* 2002;3-6. (In Russ.)].
3. Beer S, Khan F, Kesselring D. Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview. *Journal of Neurology.* 2012;259(9):1994-2008. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6577-4
4. Berg D, Supprian T, Thomae J, Warmuth-Metz M, Horowski A, Zelter B, Magnus T, Rieckmann P, Becker G. Lesion patterns in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler.* 2000;6:156-162.
5. Хомская Е.Д. Нейропсихология эмоций: гипотезы и факты. *Вопросы психологии.* 2002;4:24-31. [Khomskaya ED. Neiropsikhologiya emotsii: gipotezy i fakty. *Voprosy psikhologii.* 2002;4;24-31. (In Russ.)].
6. Elnabil L, Ibrahim E. Polysomnographic picture of multiple sclerosis: Correlation with MRI findings. *Sleep Medicine.* 2013;14:115.
7. Kallweit U, Baumann CR, Harzheim M, Hidalgo H, Pöhlau D, Bassetti CL, Linnebank M, Valko PO. Fatigue and Sleep-Disordered Breathing in Multiple Sclerosis: A Clinically Relevant Association? [Электронный ресурс]. Multiple Sclerosis International. 2013. https://doi.org/10.1155/2013/286581
8. Sahin N, Selouan R, Markowitz C, Melhem ER, Bilello M. Limbic pathway lesions in patients with multiple sclerosis. *Acta Radiologica.* 2015;57 (3):341-347. https://doi.org/10.1177/0284185115578689