

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Горбачев Никита Алексеевич

**Клинико-нейрофизиологическая характеристика феномена аугментации при
синдроме беспокойных ног**

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Полуэктов Михаил Гурьевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Общие положения	13
1.2. Клиническая картина аугментации	17
1.3. Диагностика аугментации	17
1.4. Эпидемиология аугментации	18
1.5. Дифференциальный диагноз аугментации	19
1.6. Патопфизиология синдрома беспокойных ног и феномена аугментации	20
1.7. Лечение синдрома беспокойных ног	24
1.8. Лечение аугментации	25
1.9. Резюме по Главе 1	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1. Схема исследования	28
2.2. Методы клинического обследования	30
2.3. Опросники	31
2.4. Нейрофизиологические исследования	33
2.5. Нефармакологические воздействия	34
2.6. Анализ данных	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
3.1. Клиническая оценка	37
3.2. Состояние больных по данным опросников	47
3.3. Данные нейрофизиологических исследований	51
3.4. Нефармакологические методы лечения	55
3.4.1. Оценка эффективности пневматической компрессии	56
3.4.2. Оценка эффективности трансвертебральной микрополяризации	58
3.5. Оценка чувствительности и специфичности шкалы тяжести синдрома беспокойных ног и периодических движений конечностей бодрствования для выявления аугментации	63
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	66

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	76
ВЫВОДЫ	78
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	79
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	80
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	82
ПРИЛОЖЕНИЕ А. ШКАЛА ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА БЕСПОКОЙНЫХ НОГ	93
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ШКАЛА ТЯЖЕСТИ АУГМЕНТАЦИИ	97
ПРИЛОЖЕНИЕ В. МОНРЕАЛЬСКАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ.....	99
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ИНДЕКС ТЯЖЕСТИ ИНСОМНИИ	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Синдром беспокойных ног (СБН) является одним из распространенных заболеваний в практике врача-невролога, специалиста в области медицины сна (сомнолога) и двигательных расстройств (паркинсолога). Несмотря на простоту постановки диагноза, синдром остается малоизученной проблемой с точки зрения патофизиологии и подходов терапии. Особую актуальность этот синдром представляет среди пожилых пациентов. Именно среди данной когорты больных чаще выявляются тяжелые формы заболевания, среди которых наблюдается отсутствие ответа на лекарственную терапию [1,2,3].

Исследования последних лет продемонстрировали явное влияние СБН не только на состояние ночного сна. Заболевание связано с развитием когнитивных нарушений, нарушений эмоционального состояния, снижением качества жизни [4,5,6]. Для коррекции проявлений заболевания применяются дофаминергические препараты. Больные отмечают улучшение состояния уже в первую ночь применения этих препаратов. Однако на фоне длительного приема (>6 месяцев) данных лекарственных средств может развиваться снижение их эффективности. В ряде случаев причиной такой неэффективности терапии является аугментация. Данный феномен заключается в том, что пациенты испытывают не просто отсутствие положительного эффекта препарата, но и, более того, ухудшение состояния в ответ на увеличение дозы препарата. Такое состояние наиболее часто возникает на фоне приема дофаминергических средств. Чем дольше пациент принимает препарат из этого ряда патогенетической терапии, тем выше вероятность аугментации. Особенно это распространено среди пожилых пациентов, а также на фоне низкого содержания ферритина в крови [7,8]. Поиск оптимальной схемы лечения в такой ситуации является важным, так как аугментация приводит к выраженному нарушению сна и снижению качества жизни. Помимо усиления симптомов при попытке повысить дозу лекарственного

средства, проявления синдрома наступают раньше, беспокоят пациентов не только в ночное, но и в дневное время, усиливается интенсивность позыва к движению. Могут возникать или усиливаться другие двигательные симптомы – периодические движения конечностей (ПДК). Причем они возникают не только во сне, но и в спокойном бодрствовании [9,10]. Т.е. аугментация относится к особому осложнению СБН, нарушающего не только ночной сон, но и дневную активность.

Степень разработанности темы исследования

Ранее не проводились исследования, посвященные изучению когнитивного статуса, эмоциональной сферы (уровня тревоги и депрессии), показателей качества жизни, двигательной активности в бодрствовании при аугментации. При СБН ранее выявлено, что деменция среди пожилых наблюдается чаще при этом заболевании, чем среди людей данной возрастной категории, но без синдрома. Примечательно, что наиболее часто среди пожилых пациентов с синдромом наблюдается болезнь Альцгеймера по сравнению с другими причинами когнитивных расстройств (сосудистая деменция, когнитивные нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви) [11,12].

Среди объективных методов исследования предметно изучалась полисомнография в совокупности с показателями аугментации. Авторы нескольких исследований не выявили каких-либо достоверных различий между пациентами с аугментацией и другими формами СБН, в том числе и двигательной активности (ПДК сна). В исследовании отмечено, что данный двигательный феномен редко наблюдается при аугментации, однако согласно международным критериям при ней наблюдаются ПДК именно бодрствования, а не сна. Специалисты предполагают, что для оценки аугментации целесообразнее изучать дневную патологическую двигательную активность в отличие от ночной [13,14,15].

Актуальным остается и вопрос лечения. Лекарственная терапия на текущий момент является пока единственным наиболее эффективным подходом терапии

СБН. В то же время дофаминергическая терапия имеет ряд ограничений в применении, особенно в когорте пожилых пациентов. К ним относятся: тошнота, артериальная гипотензия, поведенческие нарушения, дневная сонливость, развитие толерантности и аугментации [16,17,18]. Нефармакологическое лечение рекомендуется к применению только как адъювантная терапия при СБН [19]. Нелекарственные подходы в терапии аугментации в настоящее время не разработаны.

Цели и задачи исследования

Целью исследования является оценка клинической феноменологии и электрофизиологических проявлений феномена аугментации при СБН.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Выявить особенности клинических проявлений у пациентов с СБН в зависимости от наличия аугментации.
2. Выявить особенности сна пациентов с СБН с феноменом аугментации.
3. Оценить двигательную активность во время сна у пациентов с СБН с аугментацией.
4. Произвести количественную оценку позывов к движению у пациентов с СБН с аугментацией и без при помощи теста предложенной иммобилизации (ТПИ).
5. Сравнить состояние когнитивных функций у пациентов с СБН с аугментацией и без.
6. Сопоставить показатели эмоционального состояния пациентов с СБН в зависимости от наличия аугментации.
7. Оценить влияние аугментации на качество жизни больных СБН.
8. Определить эффективность лечения методами трансвертебральной стимуляции постоянным током и пневматической компрессии при СБН в зависимости от наличия аугментации.

Научная новизна

С клинической точки зрения больных СБН с аугментацией отличают преобладание ощущений, оцениваемых как болевые и более выраженное нарушение ночного сна. Также у этих пациентов обнаруживается более выраженная недостаточность когнитивных функций в форме нарушения памяти и речевой активности. По данным 2-кратного теста предложенной иммобилизации (ТПИ) у них обнаружено нарушение моторного контроля в форме увеличения числа периодических движений конечностей в бодрствовании.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе исследования данные способствуют углублению понимания феномена аугментации для оценки течения и выбора метода лечения СБН. Обнаружена связь аугментации с ухудшением когнитивных функций, нарушением ночного сна, развитием патологических форм двигательной активности в бодрствовании. Это усугубляет состояние пациентов и может сказываться на приверженности к лечению СБН.

Специфика когнитивных нарушений при феномене аугментации, заключающаяся в преобладании нарушений памяти и речевой функции, позволяет обсуждать роль относительной недостаточности дофаминовой трансмиссии в генезе этих и других клинических проявлений заболевания. О наличии такой недостаточности свидетельствует также усиление непроизвольной двигательной активности у больных с аугментацией в бодрствовании.

Для повышения точности диагностики аугментации авторами предложен вариант множественного теста предложенной иммобилизации (ТПИ), состоящий из двух процедур, что позволяет обнаружить более раннее возникновение непроизвольной двигательной активности. Определено пороговое значение такой активности, которое со специфичностью 90% (первая процедура) и 80% (вторая процедура) позволяет исключить наличие аугментации у конкретного больного. В

ситуациях, когда проведение ТПИ исключено, применение шкалы тяжести СБН также позволяет со специфичностью 90% исключать наличие аугментации.

При развитии аугментации добавление к лекарственной терапии СБН нефармакологического метода трансвертебральной микрополяризации приводит к значимому улучшению состояния пациентов.

Методология и методы исследования

Исследование состояло из двух этапов. На I (описательном) этапе осуществлялась клиническая и нейрофизиологическая оценка двух групп пациентов – основной группы (с аугментацией) и группы сравнения (без аугментации). Клиническая оценка проводилась в отделении медицины сна Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова в виде сбора жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, неврологического осмотра, сомнологического опроса, заполнение информированного согласия на участие в исследовании, заполнения опросников: Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, шкалы тяжести СБН, теста последовательного соединения цифр (часть А), теста последовательного соединения цифр и букв (часть Б), индекса тяжести инсомнии, шкалы депрессии Бека, шкалы тревоги Бека, опросника качества жизни SF-36, тестов на фонематическую и семантическую речевую активность. Отдельно для больных из основной группы проводилась оценка с помощью шкалы тяжести аугментации. Объектом исследования являлись 20 больных с наличием аугментации и 20 пациентов с другими формами СБН в возрасте от 18 до 90 лет. Всем пациентам проводилось лабораторное исследование крови на ферритин. Затем пациентам выполнялся двухкратный тест предложенной иммобилизации в 19:00-20:00 и в 21:00-22:00. Его целью являлась количественная оценка интенсивности императивного позыва к движению по 10-балльной визуальной аналоговой шкале и ПДК бодрствования. После теста всем пациентам проводилась ночная полисомнография с 22:00 до 8:00.

На II (интервенционном) этапе исследования пациенты были рандомизированы карточным методом на подгруппы. 10 пациентов с аугментацией и 10 больных с обычным СБН получили лечение методом пневматической компрессии. На стопы, голени и бедра пациента надевались герметичные манжеты, в которые затем в них подавался воздух для создания эффекта прерывистой компрессии. Механизм лечебного действия метода ПК заключается в стимуляции проприорецепторов нижних конечностей, что подавляет позыв к движению, как это в естественных условиях происходит, например, при массаже ног. Длительность сеанса компрессии составляла 20 минут. Длительность курса составила 1 месяц, кратность применения – 3 раза в день (16:00, 18:00, 20:00) согласно методике, предложенной С. Lettieri и соавторами [20]. На следующий день после лечения проводилась оценка динамики клинических проявлений, заполнение шкалы тяжести СБН и двукратного ТПИ (с применением визуальной аналоговой шкалы и подсчетом числа ПДК). Другим 10 пациентам с аугментацией и 10 больным без нее проводилось лечение методом однократной трансвертебральной микрополяризации. Механизм лечебного действия этого метода основан на снижении спинальной гипервозбудимости мотонейронов, которая является одним из звеньев патофизиологии СБН. Процедура проводилась на следующий день после первого двукратного ТПИ и последующей полисомнографии. Дизайн стимуляции заимствован из исследования А. Heide и соавторов [21]. На кожу правой надключичной области устанавливался катодный датчик, а в область проекции 10-го грудного позвонка – анодный, после чего в течение 15 минут проводилась стимуляция током интенсивностью 2,5 мА. После процедуры проводилась оценка эффективности лечения по аналогичной схеме.

Положения, выносимые на защиту

1. Развитие аугментации у пациентов с СБН характеризуется болевыми ощущениями в конечностях, более выраженными нарушениями когнитивных

функций, ухудшением ночного сна и усилением непроизвольной двигательной активности в бодрствовании.

2. Заполнение шкалы тяжести или проведение ТПИ у больных СБН позволяет исключать наличие аугментации с высокой степенью уверенности (80-90%).

3. Трансвертебральная микрополяризация является эффективным нефармакологическим методом лечения аугментации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, а также области исследования, согласно пункту 12 паспорта научной специальности «Нервные болезни» (Неврология нарушений сна и бодрствования).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, основанной на адекватной выборке пациентов с учетом разработанных критериев включения, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных электрофизиологических методов исследования, а также высокоточной статистической обработке результатов с использованием пакета профессиональных программ статистического анализа. Исследование в рамках диссертационной работы «Клинико-нейрофизиологическая характеристика феномена аугментации при синдроме беспокойных ног» одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), выписка из протокола № 11-23 от 15.06.2023 г.

Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на 36-м открытом семинаре «Сон и его расстройства» (20 октября 2021 года,

Москва), XVIII Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» (10 февраля 2022 года, Москва), VII Всероссийской (с международным участием) научной конференции молодых ученых - «Будущее Нейронаук» (14 февраля 2023 года, Казань), Международном конгрессе «Ожирение и метаболические расстройства: осознанная перегрузка» (6 октября 2023 года, Москва), XI Научно-практической конференции «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация — 2023» (13 октября 2023 года, Санкт-Петербург), региональном семинаре Российского общества сомнологов (9 декабря 2023 года, Хабаровск), VIII Всероссийской (с международным участием) научной конференции молодых ученых - «Будущее Нейронаук» (11 марта 2024 года, Казань), региональном семинаре Российского общества сомнологов (13 марта 2024 года, Казань), X Научно-практической конференции с международным участием «Интегративная неврология. Нейродегенерация и десинхроноз» (14 июня 2024 года, Санкт-Петербург).

Личный вклад

Личный вклад автора заключается в постановке цели, задач и разработке дизайна исследования, отборе пациентов, сборе анамнеза заболевания и анамнеза жизни, проведении соматического, неврологического и сомнологического обследования, проведении тестирования пациентов по специальным шкалам и опросникам, проведении двукратного теста предложенной иммобилизации, полисомнографического исследования, нелекарственного лечения в виде трансвертебральной микрополяризации и пневматической компрессии, создании базы данных, обработке полученных результатов в статистических программах, их анализе, формулировке выводов, написании диссертации.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 3 работы, в том числе 1 научная статья в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 2 статьи (из них 1 обзорная) в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Внедрение результатов

Полученные результаты внедрены в клиническую практику Отделения медицины сна Клиники нервных болезней имени А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 101 странице текста, состоит из введения, 4 глав – обзора литературы, материалов и методов исследования, полученных результатов, обсуждения результатов; заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы содержит 101 источник литературы: 14 отечественных и 87 иностранных источников. Работа иллюстрирована 15 таблицами (2 таблицы в приложении) и 16 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие положения

Синдром беспокойных ног (СБН) – сенсо-моторное расстройство, характеризующееся потребностью двигать ногами, возникающей в вечернее и ночное время в состоянии покоя и часто, но не всегда, сопровождающейся неприятными ощущениями.

Диагноз основывается на клинических критериях, разработанных международной группой исследователей СБН (таблица 1) [22,23].

Таблица 1 – Критерии диагностики СБН

1.	Императивная потребность двигать ногами, которая обычно, но не всегда, сопровождается или вызывается неприятными ощущениями.
2.	Императивная потребность двигать ногами и связанные с ней неприятные ощущения начинаются или ухудшаются в покое, например, в положении лежа или сидя.
3.	Эти проявления частично или полностью облегчаются при движениях, например, при ходьбе или растяжении, по меньшей мере, во время этой активности.
4.	Эти проявления появляются или усиливаются только в ночное или вечернее время.
5.	Возникновение указанных проявлений невозможно объяснить наличием другого расстройства (например, миалгии, венозной недостаточности, отеков нижних конечностей, артрита, крампи, позиционного дискомфорта, стереотипного постукивания стопой).

Заболевание приводит к нарушению сна в виде трудности его инициации. Жалоба на трудности с засыпанием вечером выступает одной из ведущих у большинства больных СБН и может выступать причиной обращения к врачу наряду с основными симптомами заболевания [24]. Уточнение наследственного (семейного) анамнеза является важным при СБН, поскольку наследственность СБН составила 69% по данным L. Xiong и соавторов [25]. В 80% случаев фоне СБН могут наблюдаться периодические движения конечностей (ПДК), которые также могут нарушать засыпание и поддержание сна [26,27,28]. ПДК — это

периодические эпизоды повторяющихся, стереотипных движений конечностей, чаще всего нижних. ПДК могут возникать во время сна (ПДК во сне, ПДКС) или в состоянии бодрствования (ПДК в бодрствовании, ПДКБ). Обычно ПДК характеризуются разгибанием большого пальца ноги, нередко сочетающееся с частичным сгибанием в голеностопном, коленном и иногда тазобедренном суставе [29,30,31]. Полисомнографическое исследование при ПДКС показало, что наиболее часто при этом состоянии вовлекаются мышцы передней большеберцовой мышцы (76 %), икроножная мышца (66%), двуглавая мышца бедра (57%) и прямая мышца бедра (49%). В мышцах туловища (аксиальной мускулатуре) и верхних конечностей ПДКС возникают в 14 % случаев. Эти данные служат основой для выбора передней большеберцовой мышцы в качестве зоны регистрации и оценки движений ног во время проведения полисомнографии [31,32].

Первое сохранившееся описание синдрома принадлежит Т. Виллизю (Уиллису), датированное 1672 г. Длительное время считалось, что заболевание имеет психогенную природу, однако в 1945 году К.А. Экбом впервые описал его основные проявления. Он считал, что в основе синдрома лежит сосудистая причина развития, для лечения которой предлагались вазодилатирующие средства. В 1962 году описано первое полиграфическое исследование СБН, равно как и ПДК. В связи с получением объективных признаков синдрома его психогенная причина была исключена [33].

Среди взрослых СБН наблюдается в 3% случаев. У детей в возрасте 8-17 лет – в 2% случаев [34,35]. Распространенность СБН в популяции лиц пожилого возраста достигает 8-31% [24]. Срок появления первых симптомов СБН приходится на 4-ю декаду жизни. Женщины страдают этим заболеванием вдвое чаще мужчин [36]. Среди беременных женщин частота заболевания достигает 23%, а при дополнительном наличии положительного семейного анамнеза – 74%. В дополнение среди данной когорты населения более распространены железодефицитные состояния, что приводит к снижению выработки дофамина, в том числе и в центральной нервной системе (ЦНС). На фоне менопаузы СБН

также может усиливаться. Кроме того, женщины в большей степени, чем мужчины, предрасположены к таким патологическим состояниям, как мигрень, депрессивное и тревожное расстройства, которые являются коморбидными для СБН. В отдельных группах населения частота встречаемости синдрома значительно превышает значения в общей популяции: больных с полиневропатиями – 12%, больных с рассеянным склерозом – 13%, у пациентов с СБН с ранее установленным диагнозом патологии вен нижних конечностей – в 60% случаев [34,37].

СБН является социально значимым заболеванием. Материальные затраты на временную утрату трудоспособности по данному поводу выше в 1,5-1,7 раза по сравнению с другими причинами временной утраты нетрудоспособности. Пациенты с СБН чаще посещают врачей (в 1,7 раза) и чаще госпитализируются (в 1,6 раза) по сравнению с общей популяцией из-за снижения работоспособности (30,1% и 18,1%), повседневной активности (46,1% и 29,7%) и ухудшения качества жизни. При этом рабочая продуктивность этих пациентов снижается на 14%, то есть в среднем до 6 часов в 40-часовую рабочую неделю [38].

Возраст пациента с СБН играет ключевую роль в характере течения синдрома. Считается, что СБН с ранним дебютом (до 45 лет) является ремиттирующим с редкими обострениями и длительными ремиссиями, что обуславливает редкие обращения пациентов за медицинской помощью. Однако после 45 лет выраженность проявлений заболевания нарастает. Как правило, в этом возрасте регистрируются более частые обращения пациентов к медицинским специалистам. Средний возраст постановки диагноза составляет 53 года [1,2,23]. В ряде случаев пациенты отмечают у себя не только нарастание выраженности сенсорного дискомфорта или позыва двигаться, но и распространение данных проявлений на другие части тела, появление симптомов СБН в более ранние часы. По мере прогрессирования заболевания дискомфорт в ногах может отмечаться уже в любое время суток, при этом в период с 7 до 11 часов утра его выраженность минимальна. Именно этот временной промежуток некоторые больные СБН используют для восполнения часов сна [39,40].

Дофаминергические средства используются как препараты выбора в лечении СБН, которые впервые применили более 40 лет назад. В 1982 году S. Akripa изучил леводопу+бенсеразид для лечения СБН, в результате был продемонстрирован положительный эффект в серии клинических случаев синдрома [41]. В то же время в 1996 году R. Allen и C. Early описали одно из осложнений, которое возникло на фоне длительного (в течение 6 месяцев) приема леводопы+карбидопы у пациентов с СБН. Это осложнение характеризовалось преждевременным наступлением синдрома вплоть до ранних утренних часов, распространением симптомов заболевания на интактные части тела, усилением интенсивности проявлений СБН, уменьшением латентного периода позыва двигаться в состоянии покоя и уменьшением лечебного эффекта лекарственного средства. В отличие от феномена рикошета, которое также является лекарственно-индуцированным состоянием на фоне длительной дофаминергической терапии, это состояние возникает не утром (антеградное наступление симптомов), а в вечернее или дневное время (ретроградное наступление симптомов). Авторы обозначили данное состояние как «аугментация» [42,43]. При этом ее следует отличать от лекарственно-индуцированного СБН, поскольку его причиной являются препараты из разных фармакологических групп. Лекарственно-индуцированный синдром развивается на фоне приема нейролептиков, трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), блокаторов кальциевых каналов, противорвотных средств, антигистаминных средств, некоторых противоэпилептических средств (зонисамида, фенитоина) [7,8,44]. Критерии аугментации разработаны международными специалистами по изучению СБН в 2007 году, которые были опубликованы в рекомендациях Национальных институтов здоровья США [9].

1.2. Клиническая картина аугментации

Аугментация – ятрогенное осложнение длительного дофаминергического лечения СБН, которое характеризуется парадоксальным усилением его симптомов на фоне повышения дозы препарата. Обычно фоном для ее развития служит прием агонистов дофаминовых рецепторов в высоких дозах, когда при очередном снижении эффективности прежней дозы больному требуется повысить дозу. К характерным жалобам пациентов с аугментацией относят быстрое прогрессирование заболевания (от 5 дней до 6 месяцев), при очередном повышении дозы лекарства отмечается усиление интенсивности симптомов, а не ожидаемое облегчение состояния. Данное состояние всегда сопровождается ранним началом симптомов, распространением проявлений синдрома на другие части тела, снижением лечебного эффекта лекарственного средства, появлением или усилением патологической двигательной активности в спокойном бодрствовании (ПДК бодрствования). При понижении дозы либо ее дроблении препарата больной отмечает уменьшение проявлений заболевания. В большинстве случаев смена лекарственного средства из группы препаратов леводопы или агонистов дофаминовых рецепторов на альфа-2-дельта лиганд (габапентин, прегабалин) приводят к полному облегчению состояния [9].

1.3. Диагностика аугментации

Диагноз аугментации ставится при соблюдении 2 клинических критериев:

1. Симптомы СБН возникают как минимум на 2 часа раньше по сравнению с началом курса лечения;
2. Присутствуют как минимум два положения из следующих:
 - усиление позыва к движению после повышения дозы дофаминергического препарата или его уменьшение после снижения дозы;
 - укорочение латентного периода появления симптомов в состоянии покоя;

- распространение позывов к движению или неприятных ощущений на ранее незатронутые области тела;
- сокращение длительности лечебного эффекта;
- появление или усиление ПДК в бодрствовании.

3. Усиление симптоматики, отвечающее этим критериям, отмечается в течение как минимум 5 дней;

4. Такое усиление нельзя объяснить влиянием других соматических, психических, поведенческих или фармакологических факторов [18,45].

Для оценки тяжести феномена аугментации (ФА) также используется шкала тяжести, на основании которой оцениваются три параметра после начала фармакотерапии: более раннее появление симптомов, укороченный латентный период до момента появления симптомов в состоянии покоя и распространение на другие части тела. Его тяжесть оценивается в виде общего балла [45]. В 1998 году J. Montplaisir был предложен новый метод в оценке двигательной активности в бодрствовании при СБН – тест предложенной иммобилизации (ТПИ). Тест показал высокую чувствительность (81%) и специфичность (81%). Он представляет собой количественную оценку позывов к движению при попытке сохранять неподвижность и ПДК в бодрствовании [46,47,48]. В дальнейшем данный метод оценки модифицировался. Группой исследователей СБН во главе с D. Garcia-Borreguero предложен новый вариант диагностики СБН – множественный тест предложенной иммобилизации (ТПИ). Авторы предложили с его помощью оценивать наличие ПДК бодрствования в дневные и вечерние часы и разделить пациентов с ФА и без него [48].

1.4. Эпидемиология аугментации

В первом описании аугментации R. Allen и C. Earley выявили распространенность этого феномена у 59% пациентов (27 человек), принимавших леводопу [42]. В систематическом обзоре R. Allen аугментацию выявили у 82% пациентов на фоне приема препаратов леводопы, 27% - перголида, 39% -

прамипексола. Среди других дофаминергических средств, исследованных в лечении СБН (каберголин, амантадин, пирибедил) аугментацию не была зарегистрирована [49].

Согласно данным систематического обзора с применением мета-анализа G. Liu и соавторов распространенность аугментации при СБН составляет лишь 5-6%. Наиболее часто она возникает на фоне приема препаратов леводопы – 27%, реже на фоне приема агонистов дофаминовых рецепторов – 6%. Длительность приема также повлияла на частоту аугментации: при приеме дофаминергических средств до 6 месяцев она имела место только в 3% случаев. На фоне приема данной группы препаратов свыше 6 месяцев частота составила 6%. Намного реже аугментация наблюдалась на фоне приема прегабалина [50]. В исследовании R. Allen и соавторов ФА отмечался у 2% больных СБН, принимавших прегабалин 300 мг в течение года [51]. По данным В. Того, на фоне приема габапентина ФА не зарегистрирован вовсе [52]. При приеме лекарственных средств из других групп феномен аугментации не описан.

1.5. Дифференциальный диагноз аугментации

Учитывая низкую распространенность аугментации по сравнению с другими похожими состояниями, необходимо выделить ее отличия от естественного прогрессирования заболевания, феномена рикошета и толерантности (таблица 2).

Таблица 2 – Основные отличия естественного прогрессирования заболевания, толерантности, рикошета и аугментации

	Текущая доза	Влияние увеличения дозы	Влияние уменьшения дозы	Раннее начало СБН	Распространение на ранее не затронутые части тела
Естественное прогрессирование	Недостаточна	Уменьшает проявления	Усиливает проявления	+	+

Продолжение Таблицы 2

Рикошет	Достаточна	Уменьшает проявления	Усиливает проявления	+	-
Толерантность	Недостаточна	Уменьшает проявления	Усиливает проявления	+	-
Аугментация	Недостаточна	Усиливает проявления	Уменьшает проявления	+	+

Сокращения: СБН – синдром беспокойных ног

Феномен рикошета – появление симптомов СБН в ранние утренние часы, которые возникают после прекращения действия вечерней дозы препарата. Толерантность определяется как снижение клинического эффекта препарата, требующее увеличения его дозировки. При естественном прогрессировании явления СБН при уменьшении дозы препарата усиливаются, а при увеличении – облегчаются. Кроме этого, заболевание без аугментации прогрессирует медленно (месяцы-годы), а при аугментации значительно быстрее (дни-недели). Однако так же, как и при аугментации, симптомы заболевания проявляются в дневное время и распространяются на ранее не затронутые части тела [8,9].

Таким образом, аугментация отличается от других лекарственно индуцированных осложнений лечения СБН тем, что повышение дозы препарата при отсутствии ее эффективности всегда сопровождается усилением симптомов. Обычно фоном для ее развития служит длительный прием дофаминергических средств в высоких дозах [8,9].

1.6. Патофизиология синдрома беспокойных ног и феномена аугментации

Ранее изучался циркадианный паттерн секреции дофамина у человека. Наибольший уровень нейромедиатора в ЦНС приходится на 8:00. В дальнейшем, концентрация дофамина снижается и достигает своего минимума в 3:00 [53,54]. По мнению Y. Li и соавторов данные изменения обусловлены генами внутренних часов. Под их влиянием активность фермента тирозингидроксилазы, из которого синтезируется дофамин, увеличивается в утреннее и раннее дневное время, а

активность моноаминоксидазы, катализирующего дофамин, максимальна в вечерние и ночные часы. Циркадианные колебания содержания этого нейромедиатора были обнаружены в передней покрышке среднего мозга, полосатом теле (стриатуме), черном веществе, миндалевидном теле, гиппокампе, а также в мезокортиколимбических путях, регулирующих эмоциональный фон и поведение, и нигростриатных путях, регулирующих двигательную активность [55,56].

Помимо циркадных изменений концентрации дофамина в ЦНС роль в его нейротрансмиссии в течение суток играет изменение плотности различных типов рецепторов на уровне спинного мозга. Так, в дневное время на постсинаптической мембране дофаминергических клеток, как передних, так задних рогов, преобладают D1-рецепторы. При их активации повышается возбудимость клеток, за счет которой увеличивается двигательная активность. Напротив, в вечернее время плотность D1-рецепторов снижается и повышается активность D2 и D3 рецепторов, работа которых заключается в снижении двигательной активности. Активность спинальной дофаминергической системы обеспечивается активностью диэнцефало-спинального пути (рисунок 1), тела нейронов которых расположены в зоне A11, а аксоны распространяются по всей длине спинного мозга. Они заканчиваются на нейронах заднего рога, как и волокна модулирующих антиноцицептивных (серотонин- и норадренергических) систем. Так же волокна этого тракта формируют синапс и с мотонейронами, однако тип мотонейронов, на котором заканчиваются аксоны клеток зоны A11, не определен [57,58].

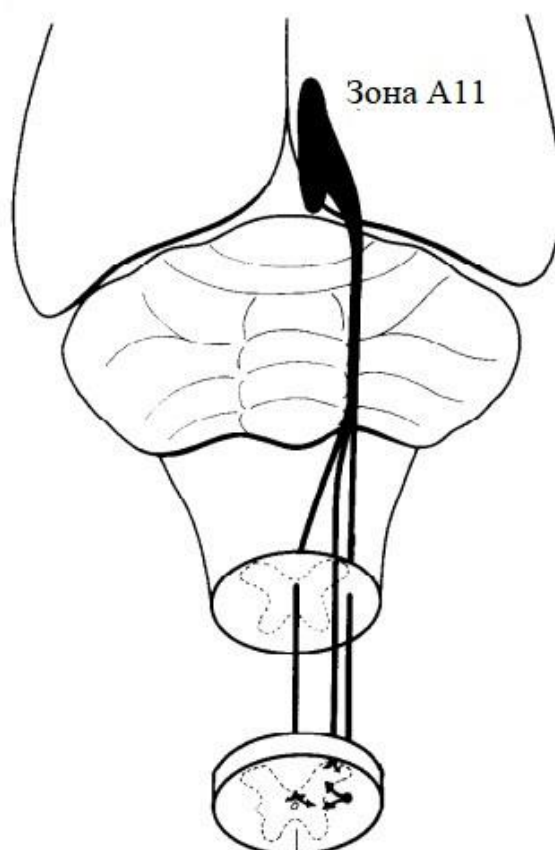


Рисунок 1 - Диэнцефало-спинальный тракт (заимствовано из G. Skagerberg и соавторов) [58]

В основе развития СБН лежит генетическая аномалия генов MEIS (патологические аллели rs113851554 и rs1820989, локализующиеся во второй хромосоме) и VTBD9 (патологические аллели rs61192259 и rs9296249, расположенные в шестой хромосоме), которые связаны с нарушением церебрального обмена железа, необходимого для синтеза дофамина в клетках зоны A11. Вследствие формирования дефицита железа и на фоне естественного снижения дофамина в вечернее и ночное время, развиваются основные проявления синдрома [36,59,60]. Предполагают, что плотность рецепторов к дофамину максимальна на уровне поясничных сегментов, чем и объясняется наличие основных симптомов заболевания в ногах [61].

Таким образом, в настоящее время СБН рассматривается как состояние, причиной которого является дисфункция дофаминергической системы на фоне генетически обусловленного нарушения обмена железа. Это проявляется

относительным дефицитом церебральной дофаминергической трансмиссии в вечерне-ночное время на фоне циркадианного снижения уровня дофамина. Предполагают, что развитие этого дефицита обусловлено низким содержанием внутриклеточного железа в депо ЦНС, поскольку оно является кофактором, необходимым для превращения тирозина в дофамин [61,62].

Прием леводопы при СБН приводит к компенсации относительного дефицита церебрального дофамина в ночное время, а применение агонистов дофаминовых рецепторов приводит к их стимуляции. Однако остается неясным, почему на фоне компенсации возникает обратный эффект действия препаратов – парадоксальное усиление симптомов СБН. Вероятно, в развитии этого феномена играет генетический дефект гена *BTBD9* в виде выпадения его аллели *CG1826*. Наличие данной генетической патологии приводит к развитию десенситизации рецепторов к дофамину на фоне длительного приема дофаминергических препаратов. Данный механизм разобран R. Gainetdinov и соавторами на здоровых людях на примере действия агониста дофаминовых рецепторов прамипексола [63]. На этом фоне, по мнению C. Trenkwalder и W. Paulus, становятся более восприимчивыми к лекарственным средствам D1-рецепторы, ответственные, как было указано ранее, за повышение двигательной активности, в том числе и за ПДК бодрствования. Большая плотность рецепторов на уровне поясничных сегментов спинного мозга по сравнению с шейными объясняет появление и распространение синдрома сначала в ногах, а потом в руках [64]. M. Dinkins с соавторами исследовали на животных искусственно вызванную аугментацию, связанной с десенситизацией D2- и D3-рецепторов. Им ввели блокатор D1-рецепторов, на фоне которого у них уменьшилась двигательная активность в ночное время [65]. Согласно другой версии S. Clemens и I. Ghorayeb D2- и D3-рецепторы под действием длительного приема препаратов меняют свои конформационные свойства, похожие на таковые у D1-рецепторов. Из-за этого при стимуляции таких рецепторов происходит не ожидаемое облегчение симптомов, а наоборот, их усиление. Практически нет данных, описывающих механизм развития аугментации при приеме альфа-2-дельта лигандов [66]. По мнению S.

Nimitvilai и соавторов это может быть связано с десенситизацией альфа-2-дельфа субъединицы кальциевых каналов, что может привести к гиперглутаматергическому состоянию и повышению спинальной возбудимости [56].

1.7. Лечение синдрома беспокойных ног

Препаратами выбора в лечении СБН являются дофаминергические препараты (препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов), альфа-2-дельта лиганды (прегабалин, габапентин), опиоиды (оксикодон/налоксон). Данные средства приводятся во многих клинических рекомендациях с высоким уровнем доказательств и убедительности данных. При назначении препаратов дофаминергического ряда необходимо отслеживать нежелательные эффекты любого рода, в том числе и аугментацию, особенно при их приеме свыше 6 месяцев. Препараты леводопы должны назначаться исключительно короткими курсами и только на период вынужденной низкой двигательной активности (многочасовая поездка в самолете, поезде или автомобиле) [67,68,69]. По данным клинических рекомендаций, опубликованных в марте 2024 года, необходимо использовать альфа-2-дельта лиганды в качестве первой линии терапии для лечения СБН. Это связано с отсутствием сохранения положительного эффекта дофаминергических препаратов в долгосрочной перспективе и развитием рядом нежелательных явлений, в том числе аугментации. Существуют данные одного плацебо-контролируемого, рандомизированного исследования по эффективности аденозинергического средства дипиридамола при синдроме, результаты которого отображены в вышеуказанных рекомендациях [70,71].

Среди изученных нелекарственных методик наиболее эффективными себя зарекомендовали пневматическая компрессия, транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС), трансвертебральная микрополяризация (ТВМП) и кинезиотерапия. Эти методы рекомендованы к применению в систематическом обзоре E. Harrison и соавторов к применению как в качестве дополнительного

(адьювантного) лечения, так и монотерапии. Их эффективность заключается в облегчении симптомов и повышения качества жизни больных СБН [19].

1.8. Лечение аугментации

Существует ряд факторов, которые необходимо учитывать перед назначением дофаминергической терапии во избежание развития аугментации: интенсивность проявлений СБН, частота проявлений в неделю, возраст пациента, семейный анамнез по этому заболеванию. Риск развития ФА выше, если до назначения агонистов дофаминовых рецепторов пациент принимал леводопу и к ней развилась толерантность [7,8].

При наличии аугментации необходимо как можно скорее начать мероприятия (рисунок 2), направленные на уменьшение действия причинного препарата, ее вызвавшего. Во-первых, дозу средства необходимо уменьшить. В своем исследовании S. Steinke и соавторы продемонстрировали существенную положительную динамику состояния после снижения дозы прамипексола с 1,25 мг до 0,375 мг в виде уменьшения выраженности потребности двигать ногами, увеличения латентного периода этой потребности, улучшения качества сна [14]. Другой возможностью уменьшения дофаминергической нагрузки на рецептор является дробление дозы. В исследованиях D. Garcia-Borreguero с соавторами пациенты отметили существенное улучшение состояния по шкале тяжести СБН, однако в долгосрочной перспективе состояние не оценивалось [8]. Эффект десенситизации можно уменьшить при замене короткодействующего дофаминергического препарата на препарат из этой же группы с замедленным высвобождением – таким способом оценивалась эффективность лечения аугментации ротиготином. С. Trenkwalder и соавторы отмечают, что данные мероприятия могут не давать значимого положительного эффекта, если назначить ротиготин в эквивалентной дозе прамипексола, в связи с чем они рекомендуют использовать препарат в дозе не менее 3 мг/сутки [64].

При отсутствии улучшения после замены одного агониста дофаминового рецептора на другой рекомендовано перейти на препарат из другой лекарственной группы, например антиконвульсантов. Применение альфа-2-дельта лигандов зарекомендовало себя в лечении СБН, в том числе тяжелых форм. По мнению С. Trenkwalder и W. Paulus данные препараты могут рассматриваться как резервная группа для лечения аугментации в случае неэффективности агонистов дофаминовых рецепторов [64]. В исследовании С. Trenkwalder и соавтором изучена эффективность оксикодона/налоксона в виде снижения проявлений синдрома по шкале тяжести СБН. Следует отметить, что эффективность данного препарата оценивалась лишь на протяжении 10 месяцев [72].

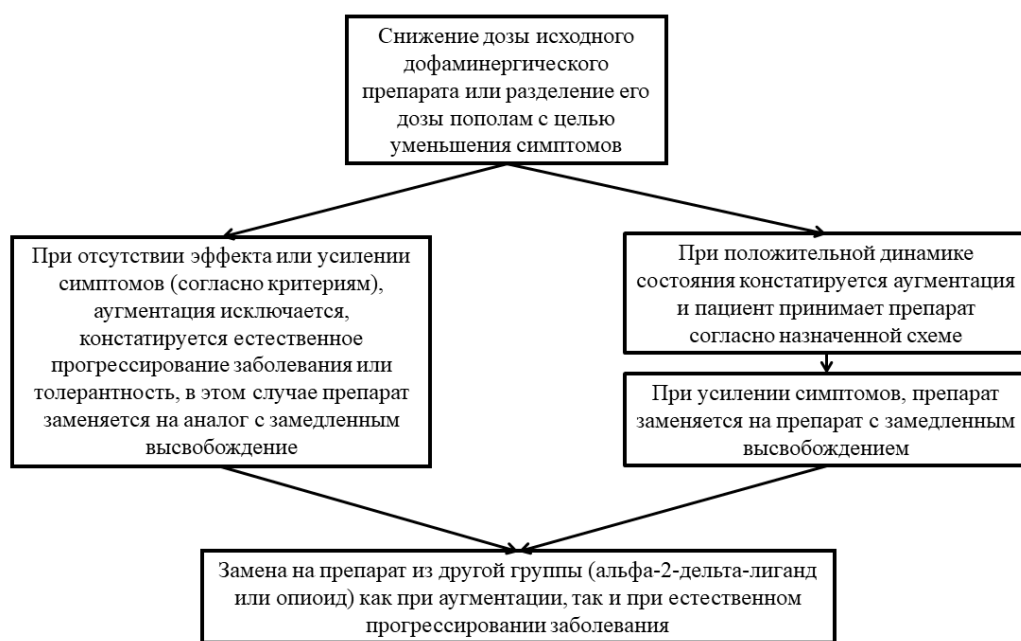


Рисунок 2 – Алгоритм лечения аугментации (авторский рисунок)

1.9. Резюме по Главе 1

До сих пор не изучены этиология, патогенез, объективная диагностика СБН, не решен вопрос эффективного лечения особенно среди пациентов с поздним началом заболевания (≥ 45 лет). Несмотря на редкую распространенность аугментации, многие эксперты подчеркивают важность осведомленности об этом

состоянии. Однако на сегодняшний день не определены точные предикторы и эффективное лечение аугментации, особенно в долгосрочной перспективе.

Основываясь на исследованиях, посвященных возможному генетическому дефекту, патофизиологии, возможностях лечения, аугментация остается трудно курабельным состоянием. Даже при выполнении всех действий, указанных в алгоритме ведения пациентов, не у всех пациентов наблюдается положительный эффект. Пока не разработана объективная диагностика и не существует исследований, посвященных нелекарственной терапии аугментации.

Выявление клинических, нейрофизиологических отличий, особенностей когнитивного, эмоционального статуса, уровня качества жизни, показателей сна, является важным направлением для дифференцировки аугментации с другими похожими состояниями. Основываясь на выявлении таких отличий, необходим поиск новых возможностей лечения аугментации.

Таким образом, в отношении аугментации не существует сформировавшегося единого подхода в диагностике и лечении и дальнейшие исследования в этом направлении должны включать в себя вышеуказанные клинические и нейрофизиологические отличия от других форм СБН. Противоположные позиции разных исследователей данного вопроса в отношении клинического значения феномена аугментации и необходимости их терапевтической коррекции (в том числе нелекарственной) подчеркивают необходимость дальнейшей исследовательской деятельности в этом направлении.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Схема исследования

Работа выполнялась на базе Клиники нервных болезней имени А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) с ноября 2021 по февраль 2024 года.

Набор пациентов в исследование осуществлялся на базе неврологических отделений клиники. Перед включением в исследование участникам в доступной форме была предоставлена информация о предстоящем обследовании и подписывалось информированное согласие.

Было отобрано 52 больных с диагнозом СБН.

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст пациентов от 18 до 90 лет;
- соответствие критериям диагноза согласно Международной группе исследователей СБН;
- способность к выполнению процедур исследования, свободное владение русским языком.

При этом в основную группу (ОГ) отбирались пациенты с СБН, соответствующие критериям аугментации, согласно консенсусу Мировой ассоциации медицины сна и Международной группы исследователей СБН [8,9].

В группу сравнения (ГС) включались как пациенты с СБН, длительно принимающие лекарственные препараты (прамипексол, габапентин, прегабалин) на одной терапевтической дозе с положительным эффектом, позволяющим контролировать проявления заболевания, так и пациенты, не принимающие средства для лечения СБН.

К критериям невключения в исследование даже при наличии диагноза СБН относились:

- острое нарушение мозгового кровообращения в течение 1 года до исследования;
- инфаркт миокарда в течение 1 года до исследования;
- зависимость от приема снотворных препаратов;
- тромбоз глубоких вен нижних конечностей в анамнезе;
- острое воспалительное заболевание кожных покровов нижних конечностей;
- флебэктомия нижних конечностей в анамнезе;
- кожный трансплантат на нижних конечностях;
- выраженная деформация нижних конечностей;
- диагноз психического заболевания согласно МКБ-10 (код F);
- деменция;
- диагноз полинейропатии.

Критерием исключения из исследования являлось нежелание продолжать участие в исследовании.

Таким образом, на I (описательном) этапе исследования в ОГ было отобрано 21 человек, в ГС – 31 пациент. В дальнейшем 1 пациент из ОГ и 11 больных из ГС прекратили участие в исследовании, в связи с чем к началу II (интервенционного) этапа в ОГ и ГС состояло по 20 больных. Далее посредством рандомизации карточным методом пациенты каждой из групп были разделены на подгруппы по 10 человек. 10 пациентов ОГ и 10 больных ГС получали лечение методом пневматической компрессии (ПК), а остальные 10 пациентов ОГ и 10 больных ГС – методом трансвертебральной микрополяризации.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (протокол №11-23 от 15.06.2023 года).

2.2. Методы клинического обследования

На I этапе исследования всем пациентам проводились оценка демографических показателей (пол, возраст, масса, рост, индекс массы тела), клинического состояния (жалобы, анамнез заболевания, оценка неврологического и сомнологического статуса), заполнение опросников, проведение теста предложенной иммобилизации (ТПИ) и полисомнографии (ПСГ).

В рамках клинического обследования проводилось подробное описание клинических особенностей СБН. Оценивались наследственный анамнез, длительность заболевания, локализация симптомов, описание характера ощущений, начало симптомов, латентный период появления позыва к движению в состоянии покоя, облегчение симптомов после начала движения, подергивания в ногах, продолжительность приема и дозировка лекарственного средства, провоцирующие факторы (беременность, железодефицитное состояние), способы облегчения состояния, в том числе и нелекарственные (ходьба, растяжка, массажирование мышц, и т.п.), характер течения заболевания, выполнялось определение содержания ферритина в плазме крови.

В соответствии с международными клиническими рекомендациями по профилактике СБН со всеми пациентами была проведена образовательная беседа о причинах этого заболевания, прогнозе и рекомендуемой коррекции лечения с учетом индивидуальных особенностей. Исключенным из исследования были даны рекомендации в отношении тактики дальнейшего лечения.

Сомнологический статус оценивался по длительности засыпания, поддержанию состояния сна, количеству и продолжительности ночных пробуждений, раннему утреннему пробуждению, жалоб на чувство неосвежающего сна, общая удовлетворенность качеством ночного сна.

2.3. Опросники

Для оценки интенсивности СБН применялась шкала тяжести (ШТ СБН), которая включает в себя 10 вопросов: выраженность субъективного дискомфорта в ногах, позыва к движению, облегчения неприятных ощущений после движения, нарушения сна, дневной сонливости, оценка тяжести синдрома в целом, частота проявлений СБН в неделю, сколько часов длится синдром в течение дня, его влияние на эмоциональный фон и повседневную активность. Каждый вопрос оценивается по шкале от 0 до 4 баллов. Далее проводится интерпретация общего балла, где 1-10 – легкий СБН, 11-20 – умеренный СБН, 21-30 – тяжелый СБН, 31-40 – очень тяжелый СБН (Приложение А) [73].

Отдельно в ОГ оценивалось наличие аугментации по одноименной шкале тяжести (0 баллов – нет аугментации, 1-24 балла – есть аугментация). По ней оцениваются время начала симптомов, латентный период позыва к движению до 12:00, с 12:00 до 15:00, с 15:00 до 18:00 и после 18:00, а также площадь распространения на другие части тела (Приложение Б) [45].

Для глобальной оценки когнитивных функций использовался валидированный русскоязычный вариант Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA). Разделы данной шкалы оценивают внимание и управляющие функции, память, зрительно-пространственные функции и речь. Общий балл по шкале MoCA варьирует от 0 до 30, где большее значение отражает сохранность когнитивных функций. С помощью MoCA возможна общая оценка когнитивных нарушений, однако нельзя оценить в отдельности нарушение каждой функции. Согласно референтным значениям ≥ 26 баллов – норма, 18-25 баллов – легкие когнитивные нарушения, 10-17 баллов – умеренные когнитивные нарушения, < 10 баллов – тяжелые когнитивные нарушения (деменция) (Приложение В) [74].

Для оценки внимания применялся тест последовательного соединения цифр (часть А, норма < 78 секунд), тест последовательного соединения цифр и букв (часть Б, норма < 273 секунд). Речевая активность оценивалась по

фонематическому и семантическому подтипам. В качестве оценки фонематической речевой активности оценивался словарный запас на букву «Л», а семантической речевой активности – словарный запас из категории «мебель». Норма теста составляет ≥ 18 слов в минуту. Снижение семантической и фонематической речевой активности отражает заинтересованность различных отделов головного мозга. Так, при подкорково-лобной дисфункции страдает называние фонематически опосредуемых ассоциаций, в то время как снижение семантической речевой активности является одним из наиболее ранних признаков дисфункции височно-лимбической системы [75].

Для оценки уровня тревоги и депрессии использовались соответствующие шкалы Бека (ШТБ). Для шкалы тревоги результаты интерпретировались следующим образом: 0-9 баллов – отсутствие тревоги, 10-21 баллов – низкий уровень тревоги, 22-35 баллов – средний, ≥ 36 баллов – высокий уровень беспокойства и тревоги. Для шкалы депрессии Бека (ШДБ): ≤ 9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов, 10-18 баллов – легкая, 19-29 баллов – умеренная депрессия, критический уровень, 30-63 – явно выраженная депрессивная симптоматика [76,77].

Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36. В нем представлены следующие домены: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим здоровьем, интенсивность болевых ощущений, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным здоровьем, психическое здоровье. Оценка в каждом домене проводится по 100-балльной шкале, и чем выше значение в баллах, тем выше соответствующий показатель качества жизни [78].

Для субъективной оценки качества сна применялся индекс тяжести инсомнии (ИТИ). В опроснике оцениваются основные проявления инсомнии: трудности инициации и поддержания сна, раннее утреннее пробуждение, восприятие сна самим пациентом и окружающими, общая субъективная оценка качества сна и влияние нарушения сна на повседневную активность и

эмоциональный фон. Общий балл интерпретируется следующим образом: 0-7 баллов в сумме – норма; 8-14 – легкие; 15-21 – умеренные; 22-28 – выраженные нарушения сна (Приложение Г) [79,80].

2.4. Нейрофизиологические исследования

Всем испытуемым, включенным в исследование, проводилась ПСГ с использованием аппаратно-программного комплекса Нейрон-Спектр, Нейрософт, Россия. Оценка сна и сопутствующих событий проводилась по протоколу Американской академии медицины сна 2007 года, включавшему регистрацию ЭЭГ в 4 монополярных отведениях (C3A2, C4A1, O1A2, O2A1), ЭОГ с двух сторон, ЭМГ с подбородочной, правой и левой малоберцовых мышц, электрокардиограммы, движений грудной клетки и живота, потока воздуха через носовую канюлю и сатурации кислородом артериальной крови. Анализ полученных данных производился вручную с использованием программного обеспечения Нейрон-Спектр.NET. ПДК во сне определялись как серия из 4 и более движений, не прерываемых произвольными движениями длительностью более 10 секунд. Интервал между ПДК определялся от 10 до 90 секунд. После подсчета ПДК рассчитывался индекс – количество ПДК в бодрствовании $\times 60$ / продолжительность теста (в минутах) [27,28].

Перед проведением ПСГ в том же помещении пациенту проводился двукратный ТПИ. ТПИ проводился в виде двух укладываний в разные периоды времени: с 19:00 до 20:00 (ТПИ1) и с 21:00 до 22:00 (ТПИ2). Во время теста пациенты с наложенными датчиками электроэнцефалографии (ЭЭГ), электроокулографии (ЭОГ), электромиографии (ЭМГ) подбородочной области и нижних конечностей находились в положении лежа. Им рекомендовалось не отвлекаться на внешние раздражители, не двигать ногами и быть сосредоточенными на ощущениях в ногах. Оценка позыва к движению ногами проводилась каждые 5 минут по 10-балльной визуальной аналоговой шкале

(ВАШ), также определялось количество ПДКБ. Схема проведения нейрофизиологических исследований приведена на рисунке 3.



Рисунок 3 – Схема проведения нейрофизиологических исследований

2.5. Нефармакологические воздействия

На II этапе исследования пациенты получали дополнительные курсы нелекарственного лечения в виде ПК и ТВМП. 10 человек из ОГ и 10 пациентов из ГС получили курс лечения ПК, а 10 больным из ОГ и 10 участникам из ГС была проведена терапия ТВМП.

ПК проводилась с использованием пневматического компрессора Gezatone, Китай, модель AMG 709 Pro по протоколу С. Lettieri и соавторов [20]. На нижние конечности пациента надевались герметичные манжеты. Затем в них подавался воздух для создания эффекта прерывистой компрессии. Сеансы ПК проводились 3 раза в день по 20 минут (в 16:00, в 18:00 и в 20:00) в течение 1 месяца.

Метод ТВМП заключается в чрескожной стимуляции спинного мозга немодулируемым постоянным током. Воздействие осуществлялось прибором Нейростим (Нейрософт, Россия) по протоколу, предложенному А. Heide и соавторами [21]. Стимуляция проводилась 1 раз в 18:00 длительностью 15 минут интенсивностью тока 2,5 мА не ранее следующего дня после ТПИ1. Анодный датчик фиксировался на коже в области 10-го грудного позвонка, катодный – в области правой надключичной области согласно методике А. Heide и соавторами.

Эффективность лечения (оценка клинических проявлений, заполнение ШТ СБН и 2-кратный ТПИ) оценивалась после ПК на следующий день после проведения последней процедуры, после ТВМП – в тот же день в течение 1 часа.

Симптомы СБН оценивались от 0 до 4 баллов согласно ШТ СБН по интенсивности дискомфорта в ногах (0 – дискомфорта нет, 1 – легкий дискомфорт, 2 – умеренный дискомфорт, 3 – тяжелый дискомфорт, 4 – очень тяжелый дискомфорт), позыва к движению (где 0 – позыва к движению нет, 1 – низкая степень позыва к движению, 2 – средняя степень позыва к движению, 3 – высокая степень позыва к движению, 4 – очень высокая степень позыва к движению) и облегчения дискомфорта благодаря движениям (0 – симптомов нет, 1 – дискомфорт полностью проходит после движений, 2 – дискомфорт облегчается после движений, 3 – дискомфорт частично облегчается после движений, 4 – дискомфорт не проходит после движений).

Дизайн исследования с указанием методик и учетом выбывающих пациентов представлен на рисунке 4.

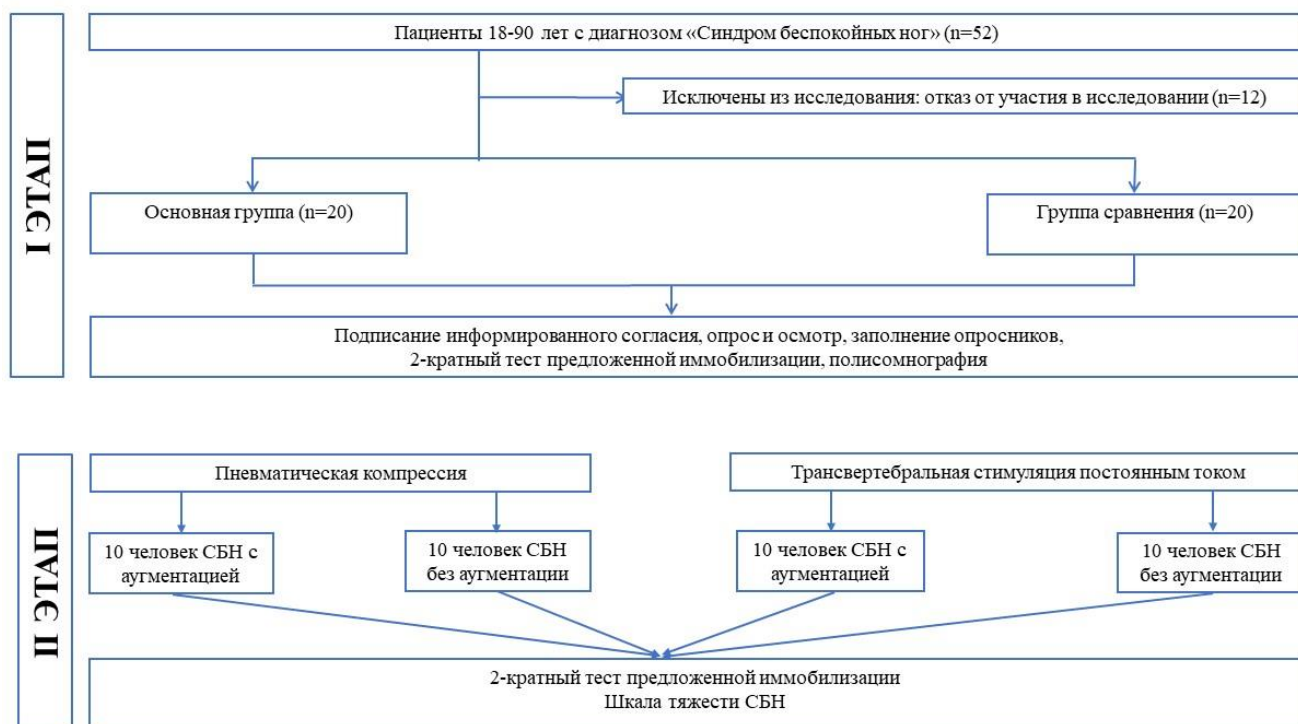


Рисунок 4 – Схема дизайна исследования

2.6. Анализ данных

Сбор данных и их последующая систематизация осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2021). Анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (разработчик: Stat Soft Inc., США). Характер распределения количественных показателей определялся с помощью теста Шапиро-Уилка. Для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, указывались медиана (Me) и межквартильный интервал [Q1;Q3]. Для сравнения непрерывных переменных в группах использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот категориальных переменных применялись двусторонний критерий Фишера и хи-квадрат Пирсона. Для оценки достоверности различий показателей до и после лечения использовался критерий Вилкоксона. Уровень достоверности различий принимался за достаточный при значении $p < 0,05$. В дальнейшем рассчитывались чувствительность и специфичность для ПДКБ и ШТ СБН методом ROC-кривых, а также определялись доверительные интервалы по методу Уилсона. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Степень корреляции определялась как очень сильная при коэффициенте $0,8 < r < 1,0$; сильная, при коэффициенте $0,6 < r < 0,79$ и средняя при коэффициенте $0,4 < r < 0,59$; а также слабая при $0,2 < r < 0,39$ и очень слабая при $0,00 < r < 0,19$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистической обработке подвергались данные 40 пациентов, прошедших все этапы исследования (12 (30%) мужчин и 28 (70%) женщин). Эффективность лечения оценивалась в 2 группах пациентов: основная группа (СБН с аугментацией) – 20 человек; группа сравнения (СБН без аугментации) – 20 человек.

3.1. Клиническая оценка

Антропометрические данные и основные клинические характеристики больных СБН приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение основных характеристик исследуемых групп

	ОГ (n=20)	ГС (n=20)	p-value
Возраст, лет	63,5 [56; 71]	62 [43,5; 71,5]	0,7
Пол (М/Ж)	5/15	7/13	0,9
Масса тела, кг	78,5 [72,5; 88,5]	75 [68,5; 92]	1,0
Рост, см	168 [160,5; 173]	170,5[163;178,5]	0,4
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 [24,8; 30,3]	27,2 [24,4; 32]	0,4
Начало заболевания, лет	28,5 [18,5; 45]	33,5 [18,5; 61,5]	0,4
Доля пациентов с ранним появлением симптомов (<45 лет), %	70	55	0,5
Наследственный анамнез СБН, %	65	55	0,9
Уровень ферритина крови, мкг/л	74,1 [42,8; 97,8]	81,5[37,5; 155,4]	0,6
Доля пациентов с уровнем ферритина <75 мкг/л, %	55	45	0,8
Примечание: Указаны медиана (Me), межквартильный интервал [Q1;Q3]; p-value – уровень достоверности различий			

Сокращения: ОГ – основная группа (с аугментацией); ГС – группа сравнения (без аугментации), n – количество участников.

По основным демографическим показателям группы достоверно друг от друга не отличались. У более чем половины участников обеих групп отмечается

положительный семейный анамнез по СБН, что соответствует данным исследования L.Xiong и соавторами [25]. Раннее (в возрасте моложе 45 лет) начало заболевания имело место как в ОГ, так и в ГС. У 11 пациентов ОГ и 9 пациентов ГС было выявлено снижение уровня ферритина ≤ 75 мг/дл, отличия по числу этих пациентов в каждой из групп недостоверны. По результатам корреляционного анализа Спирмена коэффициент связи возраста начала СБН и частоты заболевания (чем раньше начинался синдром, тем выше была его частота) $r=0,51$ (средняя степень связи).

При оценке стандартного неврологического статуса каких-либо особенностей, отличий по частоте и выраженности проявлений неврологического дефицита (функция черепно-мозговых нервов, сила и тонус мышц верхних и нижних конечностей, степень сухожильных рефлексов, глубокая и поверхностная чувствительность, координаторная сфера, тазовые функции) между группами обнаружено не было.

Как пациенты ОГ, так и больные ГС отмечали жалобы на трудности засыпания, частые ночные пробуждения и раннее утреннее пробуждение. По частоте жалоб на нарушения сна достоверных различий между группами выявлено не было (таблица 4).

Таблица 4 – Частота нарушений сна в группах

	ОГ (n=20)	ГС (n=20)	p-value
Доля пациентов, испытывающих трудность засыпания, %	90	85	1,0
Доля пациентов, испытывающих частые ночные пробуждения, %	95	90	1,0
Доля пациентов, испытывающих раннее утреннее пробуждение, %	80	60	0,3
Примечание: Указаны медиана (Me), межквартильный интервал [Q1;Q3]; p-value – уровень достоверности различий			

Сокращения: ОГ – основная группа (с аугментацией); ГС – группа сравнения (без аугментации), n – количество участников.

Далее проводилось сравнение особенностей клинических проявлений СБН в зависимости от наличия аугментации (таблица 5).

Таблица 5 – Клинические характеристики СБН в зависимости от наличия аугментации

	ОГ (n=20)	ГС (n=20)	p-value
Локализация неприятных ощущений			
Голени, n (%)	19 (95%)	20 (100%)	1,0
Бедра, n (%)	10 (50%)	2 (10%)	0,01*
Стопы, n (%)	9 (45%)	2 (10%)	0,03*
Руки, n (%)	6 (30%)	2 (10%)	0,2
Туловище, n (%)	3 (15%)	0 (0%)	0,2
Описание сенсорного дискомфорта			
Боль, n (%)	9 (45%)	0 (0%)	0,001*
Выкручивание, n (%)	4 (20%)	7 (35%)	0,5
Покалывание, n (%)	2 (10%)	6 (30%)	0,2
Электрический ток, n (%)	3 (15%)	3 (15%)	1,0
Напряжение, n (%)	2 (10%)	4 (20%)	0,7
Начало симптомов			
04:00-18:00, n (%)	10 (50%)	3 (15%)	0,04*
18:00-22:00, n (%)	5 (25%)	9 (45%)	0,3
22:00-04:00, n (%)	5 (25%)	8 (40%)	0,5
Облегчение проявлений благодаря движениям			
Полное облегчение, n (%)	13 (65%)	12 (60%)	1,0
Частичное облегчение, n (%)	4 (20%)	8 (40%)	0,3
Отсутствие облегчений, n (%)	3 (15%)	0 (0%)	0,2
Латентный период позыва к движению в состоянии покоя			
Сразу, n (%)	14 (70%)	3 (15%)	0,001*
5 минут, n (%)	3 (15%)	4 (25%)	1,0
30 минут, n (%)	2 (10%)	7 (35%)	0,046*
1 час, n (%)	1 (5%)	6 (30%)	0,046*
Непроизвольные двигательные феномены			
Подергивания в ногах в бодрствовании, n (%)	15 (75%)	5 (25%)	0,004*
Течение заболевания			
Интермиттирующий характер течения, n (%)	13 (65%)	11 (55%)	0,8
Прогрессирующий характер течения, n (%)	7 (35%)	9 (45%)	0,8
Дофаминергическая терапия			
Доза дофаминергического препарата (эквивалентная доза леводопы), мг	50 [25;87,5]	25 [25;25]	0,04*
Продолжительность приема препаратов, лет	3,5 [1;6]	1,75 [0,5;3,5]	0,2
Развитие аугментации после начала лекарственной терапии, лет	1,3 [0,5;4]	-	-

Продолжение Таблицы 5

Доля пациентов, принимавших прамипексол, n (%)	18 (90%)	4 (20%)	0,00001*
Доля пациентов, принимавших леводопу, n (%)	2 (10%)	0 (0%)	0,5
Доля пациентов, принимавших прегабалин, n (%)	0 (0%)	1 (5%)	1,0
Доля пациентов, принимавших габапентин, n (%)	0 (0%)	2 (10%)	0,5
Доля пациентов, не получавших лечение, n (%)	0 (0%)	13 (65%)	0,00001*
Примечание: Для номинативных показателей указаны медиана (Me), межквартильный интервал [Q1;Q3]; p-value – уровень достоверности различий, * - статистически значимые различия, $p < 0,05$			

Сокращения: ОГ – основная группа (с аугментацией); ГС – группа сравнения (без аугментации), n – количество участников.

Достоверно чаще наличие аугментации клинически проявлялось распространением позыва к движению на бедра и стопы. Пациенты из ОГ чаще описывали свои ощущения как болевые. Больные с феноменом аугментации чаще отмечали появление симптомов в утренние (04:00-12:00) и дневные (12:00-18:00) часы. У них отмечались укорочение латентного периода появления ощущений в состоянии покоя, подергивания в ногах в бодрствовании. Стандартизированная доза (эквивалентная доза леводопы) регулярно принимаемых дофаминергических средств (леводопы, прамипексола) в ОГ оказалась в 2 раза выше (таблица 5). В работе была использована формула эквивалентной дозы леводопы, предложенной С. Tomlinson и соавторами [81]. Для прамипексола она составляет его доза, умноженную на 100. В отличие от ОГ у значительного числа пациентов ГС латентный период позыва к движению в состоянии покоя составил 30 и более минут ($p=0,046$). Большинство (70%) членов ОГ отмечали появление позыва двигаться сразу же после укладывания ($p=0,001$).

Большинство пациентов ОГ (90%) принимало прамипексол, а также леводопу (10%). У них аугментация развивалась в среднем через 1,3 года от начала приема дофаминергического препарата. В группе сравнения лишь 4

больных принимали прамипексол, 2 – габапентин, 1 – прегабалин и 13 не получали терапию.

Важно отметить, что чем дольше пациент принимал препарат, тем выше оказывалась вероятность выявления ПДК в бодрствовании ($r=0,5$, средняя степень связи) согласно тесту Спирмена.

Кроме этого, наши пациенты изначально отбирались в соответствии с критериями аугментации. Согласно этим критериям [9] для постановки диагноза должны присутствовать признаки двух основных характеристик: 1) «Временной» - более раннее (на 2 часа по сравнению с базовым временем) появление симптоматики и 2) «Динамической» - 2 из 5 следующих особенностей: усиление проявлений заболевания на фоне повышения дозы или уменьшение их интенсивности на фоне снижения, уменьшение латентного периода появления симптомов в покое, снижение эффективности прежней дозы препарата, появление или усиление ПДК в бодрствовании, распространение неприятных ощущений на другие части тела.

Из проявлений аугментации, присутствующих в диагностических «динамических» критериях этого состояния наиболее частой жалобой пациентов ОГ было снижение эффективности прежней дозы препарата (100%), появление или усиление непроизвольной двигательной активности (в том числе ПДК) в бодрствовании (75%), уменьшение латентного периода появления симптомов в покое (65%), распространение неприятных ощущений на другие части тела (65%), усиление проявлений заболевания на фоне повышения дозы или уменьшение их интенсивности на фоне снижения (50%).

Данные о количестве одновременно присутствующих признаков, соответствующих диагностическим критериям аугментации у пациентов ОГ представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Количество признаков аугментации у пациентов основной группы

Число признаков	Частота выявления
6	7 (35%)
5	7 (35%)

Продолжение Таблицы 6

4	2 (10%)
3	4 (20%)

Среди больных ОГ все критерии присутствовали у 35%, 5 из 6 критериев – у 35%, 4 из 6 критериев – 10%, 3 из 6 – 20%.

В качестве иллюстрации типичной клинической картины развития аугментации у больного СБН приводится описание клинического случая пациентки М. 74 лет.

Она предъявляла жалобы на выраженную потребность двигать ногами, ноющие и болевые ощущения в ногах, которые возникали в состоянии покоя. Данные ощущения частично облегчались движениями. Кроме этого, больная отмечает наличие сопутствующих подергиваний ног, усиливающиеся в состоянии покоя в дневное и вечернее время, из-за которых у нее нарушено засыпание. Кроме этого, пациентка отмечала частые (около 3-4 раз) ночные пробуждения и выраженную дневную сонливость. Окружающие отметили у пациентки храп и задержки дыхания во сне.

В начале заболевания в 2012 году эти жалобы больная отмечала ежедневно только в ночное время, в основном во время засыпания (в период 22:00-23:00), однако, несмотря на это, засыпала в течение 15-30 минут. После этого времени больная отмечала удовлетворительное поддержание сна, ночные пробуждения ее не беспокоили. С 2014 года она отметила усиление интенсивности неприятных ощущений и потребности двигаться, из-за чего возникли трудности засыпания, в связи с чем пациентка обратилась к неврологу по месту жительства. Был назначен прамипексол в дозе 0,125 мг на ночь, за 1,5 часа до сна. На фоне приема препарата пациентка отметила улучшение состояние уже в первую ночь, значительно уменьшились неприятные ощущения в ногах, улучшилось засыпание.

Однако в течение последующего года М. отмечала постепенное усиление этих ощущений и нарушений сна, в связи с чем доза препарата была увеличена. Состояние вновь улучшилось. Похожая динамика проявлений отмечалась и при последующих увеличениях дозы на 0,125 мг, которые случались каждые полгода.

В 2016 году через 3 месяца приема прамипексола в дозе 0,5 мг больная отметила повторное усиление симптоматики. При увеличении дозы препарата еще на 0,125 мг она пожаловалась на усиление симптомов вместо ожидаемого улучшения. При этом неприятные ощущений в ногах стали появляться в более раннее время (в 19:00). Также она стала отмечать «дерганье» ног в состоянии покоя в дневное время. Это состояние продолжалось в течение 1 месяца до обращения в отделения медицины сна.

Анамнез жизни: родилась в срок, росла и развивалась в соответствии с возрастом, имеет высшее экономическое образование, профессиональных вредностей не отмечает; наследственность по СБН положительная со стороны отца. Хронические заболевания: гипертоническая болезнь, принимает лозартан 100 мг утром, гипотиреоз, принимает л-тироксин 50 мкг. Черепно-мозговые травмы, травмы спины, переломы отрицает. Аллергические реакции на препараты отрицает. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый инфаркт миокарда (ОИМ), приступы потери сознания отрицает.

При оценке соматического статуса: гиперстенического телосложения, рост 158 см, вес 90 кг, ИМТ 36,1 кг/м³, кожные покровы нормальной окраски, дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца нормальной звучности, ритмичны, цифры артериального давления 125/80 мм.рт.ст., ЧСС 70 в мин. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный, перкуторные границы печени не смещены.

В неврологическом статусе черепно-мозговые нервы интактны, сила в верхних и нижних конечностях достаточна, мышечный тонус нормальный, сухожильные рефлексы (карпорадиальный, бицепс, трицепс, коленный и ахилловый) живые, патологические кистевые и стопные знаки не выявлены, поверхностная и глубокая чувствительность не нарушена, координаторные пробы (пальценосовую, пяточно-коленную, Ромберга) выполняет удовлетворительно, тазовые функции не нарушены.

Уровень ферритина крови – 46,6 мкг/л. (норма – ≥ 75 мкг/л).

По шкале тяжести СБН 35 баллов (очень тяжелое течение СБН).

В рамках дообследования пациентке проводилось ночное полисомнографическое исследование с предшествовавшим двукратным (в 19:00-20:00 и в 21:00-22:00) ТПИ.

По данным полисомнографии, несмотря на тяжесть синдрома латентный период засыпания составил 10,5 минут, что соответствует нормальным значениям. Продолжительность ночного сна составила 8 часов 20 минут (при норме ≥ 7 часов), индекс эффективности сна 89% (при норме $\geq 85\%$). Относительная представленность 3 стадии медленного 9,9% (норма $>15\%$) и быстрого сна 14,3% (норма $>20\%$). Бодрствование во время сна составило 53 минуты, что превышает референтные значения (>20 минут). Зарегистрировано 11 ночных пробуждений, среди которых 6 длилось >3 минут (норма – 0-1). У пациентки выявлен синдром обструктивного апноэ сна тяжёлой степени (54 эпиз/ч). Несмотря на тяжелое течение СБН, патологическая двигательная активность в виде ПДКС не выявлена (индекс ПДК = 0 эпиз/ч при норме до 15 эпиз/ч) (рисунок 5).

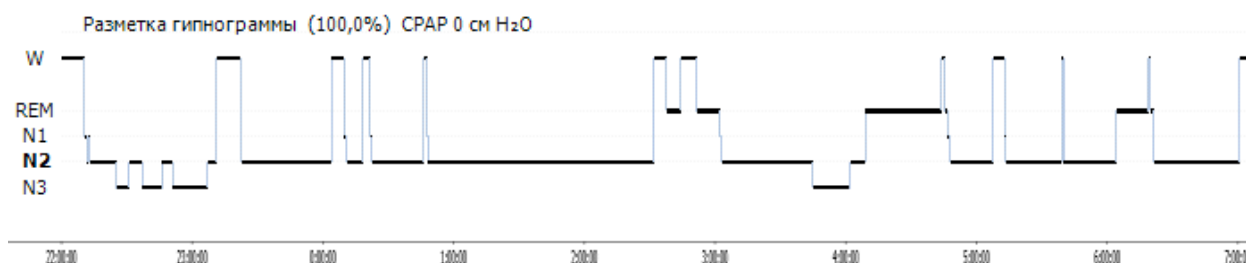


Рисунок 5 – Гипнограмма пациентки М. (данные собственного исследования)

При проведении ТПИ выявлены 105 ПДКБ на первом часу теста и 14 – во время второго (рисунок 6). Кроме этого, среднее значение по визуальной аналоговой шкале составило 5,5 баллов при ТПИ1 и 0,3 балла при ТПИ2.



Рисунок 6 – ПДКБ у пациентки М., зарегистрированные во время ТПИ1 (данные собственного исследования)

Согласно критериям Международной группы исследователей СБН, у пациентки подтверждено наличие ятрогенного осложнения СБН – феномена аугментации. Диагноз сформулирован следующим образом: Синдром беспокойных ног, очень тяжелое течение. Феномен аугментации.

Пациентке было рекомендовано:

1. Уменьшить дозу прамипексола до 0,625 мг (0,125 мг в 18:00, 0,25 мг в 20:00, 0,25 мг в 22:00);
2. Одновременно начать прием габапентина 300 мг 1 капс на ночь, затем через 14 дней увеличить дозу до 1 капс 2 раза в день в 19:00 и в 21:00;
3. Провести сеанс однократной трансвертебральной микрополяризации продолжительностью 15 минут;
4. Учитывая пониженный уровень ферритина (<75 мкг/л) по клиническим рекомендациям L. Trotti и соавторов [82], начать прием препарата сульфата железа+аскорбиновая кислота 100+60 мг 1 таб 2 раза в день курсом продолжительностью 3 месяца;

5. Через 6 месяцев провести повторный анализ крови на содержание ферритин;
6. Провести подбор лечения постоянным положительным давлением (СиПАП-терапия) для коррекции апноэ сна;
7. В дальнейшем добиться уменьшения массы тела на 10 кг.
8. По достижении целевого значения массы тела - повторить ночное полисомнографическое исследование для оценки динамики показателей дыхания во сне.

На фоне коррекции лекарственной терапии (уменьшение дозы прамипексола, добавления габапентина и 3-месячного курса лечения сульфатом железа) и проведения сеанса микрополяризации пациентка отметила улучшение общего состояния, которое заключалось в снижении интенсивности болевых ощущений в ногах (с 4 до 0 баллов), позыва двигаться (с 3 до 0 баллов) и продолжительности симптомов СБН в течение суток (с 8 часов/сутки до 1 часа/сутки).

По данным повторного заполнения ШТ СБН интенсивность основных проявлений заболевания уменьшились с 35 до 24 баллов и повторного двухкратного ТПИ отмечалось уменьшение ПДК бодрствования во время ТПИ1 со 105 до 5 и ТПИ2 с 14 до 0, уменьшилась интенсивность по ВАШ с 5,5 до 1,7 баллов по ТПИ1 и с 0,3 до 0 по данным ТПИ2.

Пациентке была рекомендована консультация через 6 месяцев для контроля подобранной терапии и лабораторного исследования крови на ферритин после прохождения курса лечения препаратом железа. На повторном приеме она отметила отсутствие болевых ощущений в ногах, позыв к движению в ногах возникал только при засыпании, в течение дня не отмечала подергиваний в ногах на фоне проводимой лекарственной терапии. От проведения СиПАП-терапии пациентка отказалась. Уровень ферритина крови при повторном анализе составил 106,8 мкг/л, что находится в пределах референтных значений. Было рекомендовано увеличить дозу габапентина до 3 капс/сут (1 капс в 19:00, 21:00 и 23:00). На повторной консультации пациентка отметила полный регресс позывов к

движению в момент засыпания. Других жалоб больная не предъявляла. При возобновлении жалоб ей рекомендовали повторно обратиться к сомнологу.

3.2. Состояние больных по данным опросников

Следующим этапом проводилось сравнение показателей эмоционального состояния, когнитивного статуса, качества жизни и выраженности нарушений сна по данным соответствующих опросников (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение особенностей пациентов по данным опросников

	ОГ (n=20)	ГС (n=20)	p-value
Шкала тревоги Бека	16 [7,5; 19,5]	11,5 [7,5; 27]	1,0
Шкала депрессии Бека	11,5 [4,5; 13,5]	8,5 [6; 14,5]	0,9
МоСА	26 [25; 27]	28 [26; 29]	0,01*
Доля пациентов с когнитивным дефицитом, %	35	15	0,02*
Праксис	5 [4;5]	5 [4;5]	0,6
Гнозис	3 [3;3]	3 [3;3]	1,0
Внимание	6 [5,5;6]	6 [6;6]	0,3
Память	3 [3;3,5]	4 [3;5]	0,04*
Ориентация	6 [6;6]	6 [6;6]	1,0
Тест последовательного соединения цифр (часть А), сек	36 [27,5; 45]	31 [28,5; 45]	0,8
Тест последовательного соединения цифр и букв (часть В), сек	89,5 [71; 127,5]	114,5 [74,5; 139]	0,5
Шкала качества жизни (SF-36)			
Физическое функционирование	85 [60; 90]	80 [57,5; 100]	1,0
Рольное функционирование, связанное с физическим состоянием	50 [0; 75]	37,5 [0; 100]	0,6
Интенсивность боли	51 [36; 92]	51 [31,5; 67]	0,5
Общее состояние здоровья	41 [38,5; 57]	50 [42,5; 73,5]	0,1
Жизненная активность	45 [35; 60]	45 [27,5; 60]	1,0
Социальное функционирование	62,5 [50; 87,5]	62,5 [31,3; 93,8]	0,9
Рольное функционирование, связанное с эмоциональным состоянием	33,3 [0; 66,7]	50 [0; 66,7]	0,8
Психическое здоровье	55,5 [44; 70]	48 [34; 66]	0,5

Продолжение Таблицы 7

Семантическая речевая активность	10 [8; 11,5]	12 [10; 12]	0,049*
Фонематическая речевая активность	10 [8; 13]	12 [9,5; 13]	0,4
Шкала тяжести СБН	29,5 [27,5; 33,5]	23 [20; 28,5]	0,001*
Индекс тяжести инсомнии	20 [16; 23,5]	15,5 [12; 19,5]	0,02*
Примечание: Для номинативных показателей указаны медиана (Me), межквартильный интервал [Q1;Q3]; p-value – уровень достоверности различий, * - статистически значимые различия, $p < 0,05$			

Сокращения: ОГ – основная группа (с аугментацией); ГС – группа сравнения (без аугментации), n – количество участников.

При оценке уровня тревоги и депрессии клинически значимых нарушений в обеих группах выявлено не было (значение общего балла по этим шкалам находится в пределах нормы). По данным шкалы SF-36 отмечается снижение качества жизни по доменам ролевого (профессионального) функционирования, связанного с физическим и эмоциональным здоровьем, общего состояния здоровья, жизненной активности как в ОГ, так и в ГС. Однако социальное функционирование лиц обеих групп было сохранным, что указывает на отсутствие существенного влияния заболевания на эту функцию. Таким образом, мы не обнаружили связи наличия аугментации с особенностями эмоционального состояния пациентов и с ухудшением показателей качества жизни.

Далее было проведено сравнение когнитивных показателей по общему баллу шкалы MoCA, который оказался достоверно ниже в ОГ (рисунок 7).

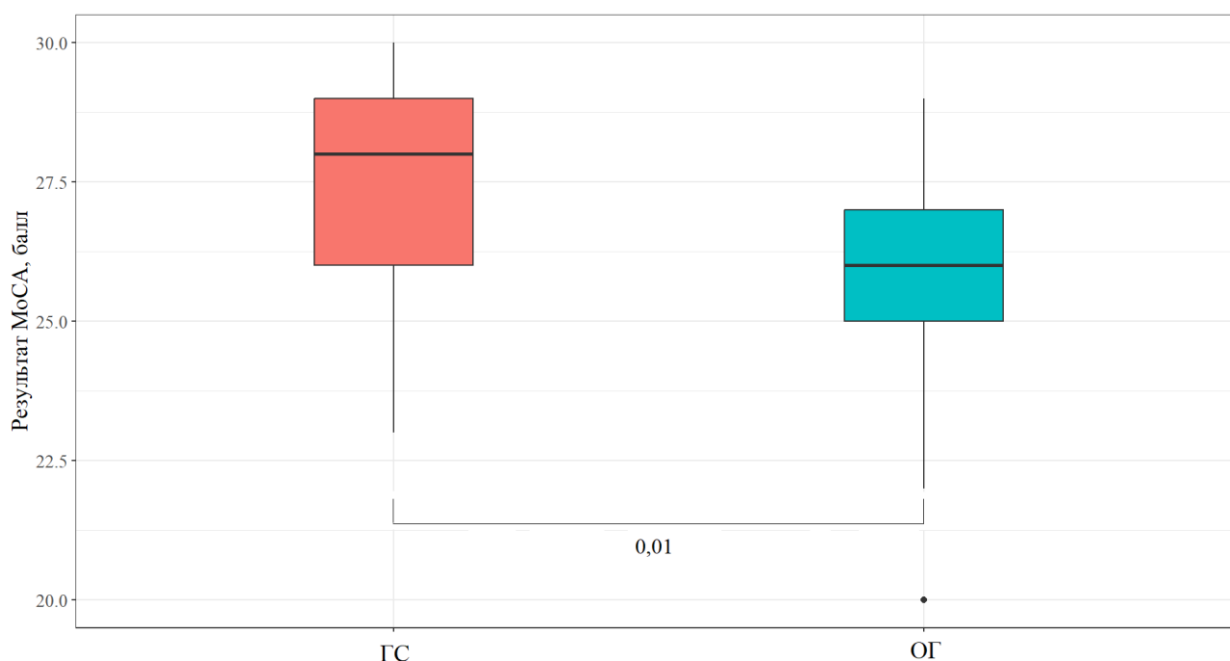


Рисунок 7 – Сравнение значений по шкале МоСА

Примечание - Данные на графиках представлены в виде медианы (горизонтальная линия), минимальных и максимальных значений (вертикальная линия) и межквартильного размаха [Q1;Q3] (прямоугольник). Горизонтальной линией с цифровым значением отмечены достоверные отличия.

Сокращения: ОГ – основная группа с аугментацией, ГС – группа сравнения (без аугментации), МоСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

Пациенты из ОГ хуже справились со шкалой МоСА (ниже средний балл) по сравнению с ГС ($p=0,01$). Снижение этого показателя в ОГ в наибольшей степени оказалось обусловлено нарушением выполнения заданий по оценке запоминания, поскольку именно в этой категории были обнаружены достоверные различия между группами ($p=0,04$). У 7 пациентов из ОГ и 3 пациентов ГС был выявлен когнитивный дефицит ($p=0,02$).

По данным других тестов в обеих группах было обнаружено снижение фонематической и семантической речевой активности (норма ≥ 18 слов в минуту) по сравнению с нормальными значениями. При их сравнении между собой показатель семантической речевой активности оказался хуже в ОГ ($p=0,049$), что свидетельствует в пользу связи аугментации с нарушением высших мозговых функций.

Интенсивность проявлений синдрома по данным ШТ СБН оказалась более выраженной в ОГ ($p=0,001$) (рисунок 8).

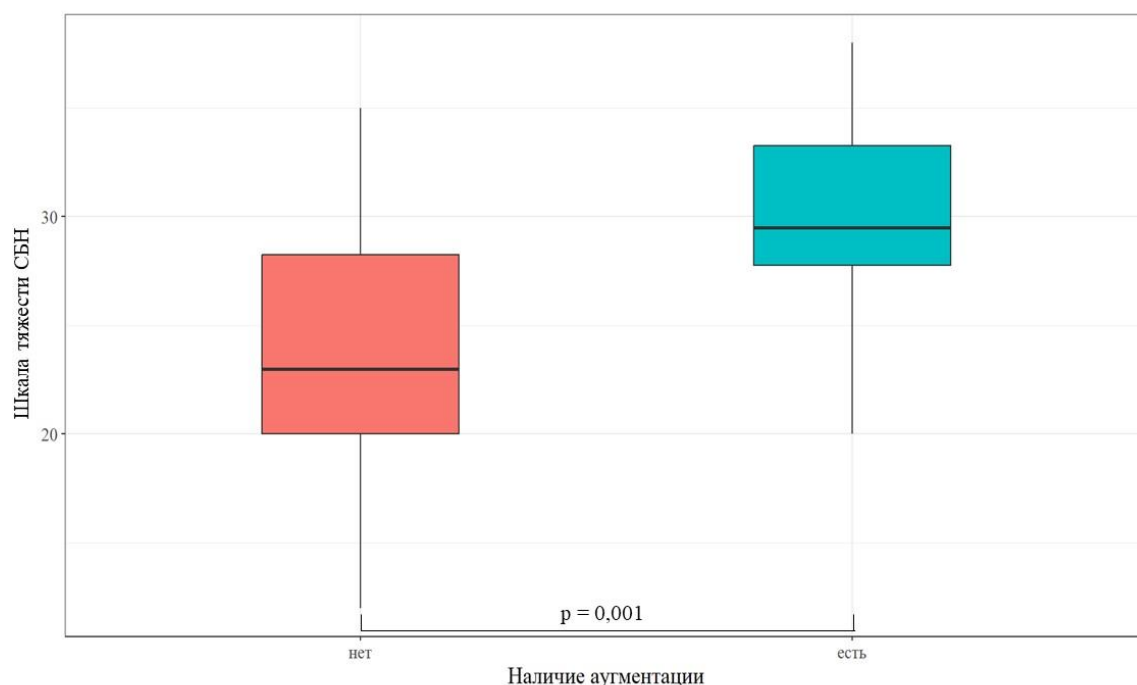


Рисунок 8 – Интенсивность проявлений СБН по ШТ

Примечание - Данные на графиках представлены в виде медианы (горизонтальная линия), минимальных и максимальных значений (вертикальная линия) и межквартильного размаха [Q1;Q3] (прямоугольник). Горизонтальной линией с цифровым значением отмечены достоверные отличия.

Сокращения: СБН – синдром беспокойных ног, ШТ – шкала тяжести СБН.

При этом у больных ОГ отмечались более выраженные нарушения сна по типу инсомнии согласно ИТИ ($p=0,02$) (рисунок 9). При анализе по методу Спирмена была выявлена сильная корреляция между показателем ШТ СБН и ИТИ ($r=0,63$), что подразумевает нарастание нарушений сна по мере увеличения тяжести СБН.

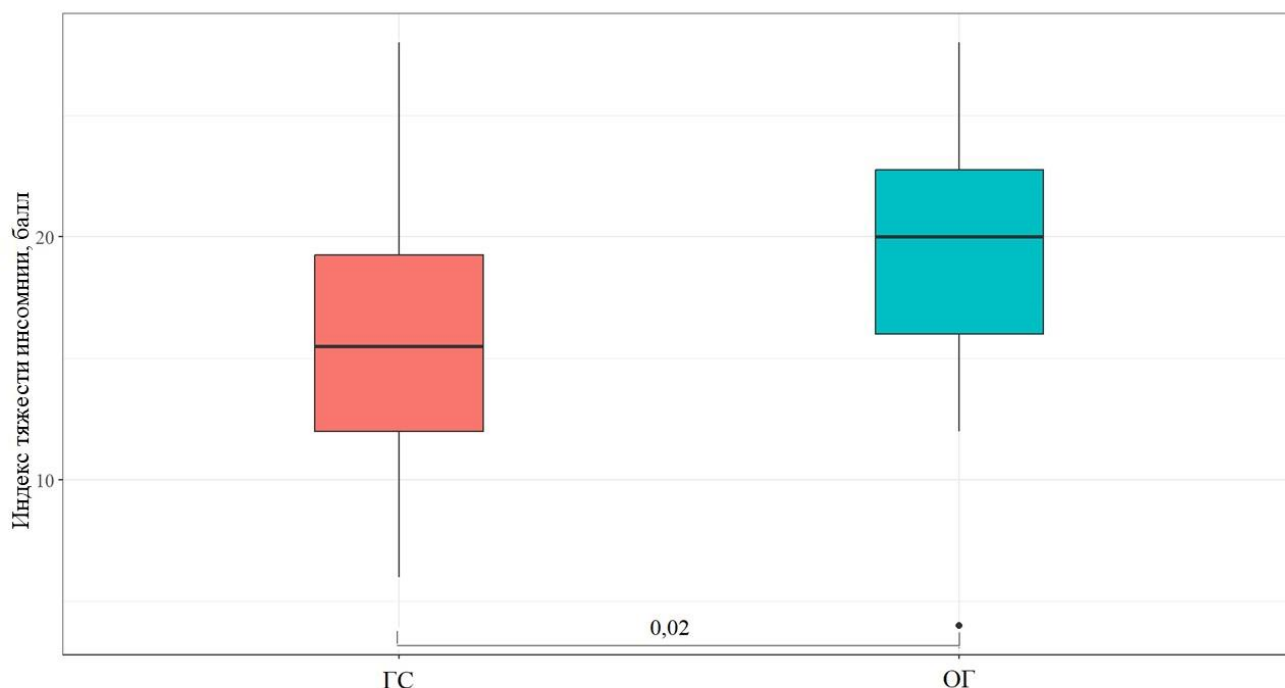


Рисунок 9 – Выраженность нарушений сна в группах по шкале ИТИ

Примечание - Данные на графиках представлены в виде медианы (горизонтальная линия), минимальных и максимальных значений (вертикальная линия) и межквартильного размаха [Q1;Q3] (прямоугольник). Горизонтальной линией с цифровым значением отмечены достоверные отличия.

Сокращения: ОГ – основная группа с аугментацией, ГС – группа сравнения (без аугментации).

3.3. Данные нейрофизиологических исследований

Всем пациентам проводилось ночное полисомнографическое исследование, основные результаты которого приведены ниже (таблица 8).

Таблица 8 – Объективные показатели сна по данным полисомнографии

	ОГ (n=20)	ГС (n=20)	p-value
Общее время сна (ОВС), мин	336 [166; 371]	346 [297,5; 414]	0,2
% лиц с недостаточным (<7 ч) временем сна	90	80	0,7
Индекс эффективности сна (ИЭС), %	58,8 [46,5; 72,7]	68 [57,1; 80,4]	0,1
% лиц с ИЭС <85%	90	80	0,7
Время бодрствования во время сна, мин	74,5 [29,5; 140]	102,5 [49; 158,5]	0,4

Продолжение Таблицы 8

% лиц с избыточным (>20 мин) временем бодрствования во сне	75	90	0,4
Латентный период 1 стадии медленного сна, мин	54 [13; 130,5]	47 [21,5; 82]	0,8
% лиц с длительным (>15 мин) латентным периодом 1 стадии	70	80	0,7
Латентный период 2 стадии медленного сна, мин	55 [14; 132,5]	48,5 [23; 90]	0,8
Латентный период 3 стадии медленного сна, мин	104 [30,5; 170]	83 [46,5; 136]	0,8
Латентный период быстрого сна, мин	220,5 [91; 268]	218 [154,5; 329,5]	0,5
Абсолютная продолжительность 1 стадии медленного сна, мин	8,5 [6; 13]	13 [8,5; 19,5]	0,02*
Относительная представленность 1 стадии медленного сна, %	3,4 [2,1; 4,7]	4,1 [2,4; 5,1]	0,6
Доля лиц с представленностью 1 стадии медленного сна <3%	35	30	1,0
Абсолютная продолжительность 2 стадии медленного сна, мин	181 [99; 252]	190,5 [150; 226,5]	0,7
Относительная представленность 2 стадии медленного сна, %	63,6 [45,3; 75,3]	59,2 [43,8; 64,2]	0,1
Абсолютная продолжительность 3 стадии медленного сна, мин	34 [17; 77,5]	63 [44; 98]	0,1
Относительная представленность 3 стадии медленного сна, %	18,6 [6,2; 25,7]	18 [13; 28,5]	0,6
Доля лиц с представленностью 3 стадии медленного сна <15%	40	35	1,0
Абсолютная продолжительность быстрого сна, мин	51,5 [24; 85]	63 [51; 76]	0,2

Продолжение Таблицы 8

Относительная представленность быстрого сна, %	15,7 [11,9; 25,1]	18,8 [15,3; 26,9]	0,3
Доля лиц с представленностью быстрого сна <20%	65	60	1,0
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)	7,1 [0,3; 21,1]	9 [2,9; 14]	1,0
Доля лиц с ИАГ >5 эпиз./ч (наличие СОАС легкой степени)	65	65	1,0
Доля лиц с ИАГ >15 эпиз./ч (наличие СОАС среднетяжелой и тяжелой степени)	30	25	1,0
Базовая сатурация O ₂ крови, %	96 [95; 96]	96,5 [95; 97]	0,3
Индекс десатураций, эпиз./ч	2,5 [0,1; 5,9]	1 [0,1; 4,6]	0,5
ПДК эпиз./ч	38 [0; 153,5]	95 [36,5; 254,5]	0,1
Индекс ПДК эпиз./ч	13 [0; 31]	15,3 [7,7; 41,5]	0,3
Примечание - Для номинативных показателей указаны медиана (Me), межквартильный интервал [Q1;Q3]; p-value – уровень достоверности различий, * - статистически значимые различия, p <0,05			

Сокращения: ОГ – основная группа (с аугментацией); ГС – группа сравнения (без аугментации), ПДК – периодические движения конечностей, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, n – количество участников.

Для оценки соответствия объективных показателей сна испытуемых нормальным значениям мы использовали данные здоровых людей, рассчитанных Национальным фондом сна США в 2017 году на основании анализа обследований 3928 пациентов в возрасте 26-64 лет [83].

В обеих группах общее время сна оказалось снижено по сравнению с референтными значениями. Причем представленность недостаточного сна (<7 часов) среди всех пациентов составила 90 и 80%, соответственно. Это может быть обусловлено как трудностями засыпания и ночными пробуждениями, которые испытывают большинство пациентов нашей выборки, так и эффектом самого исследования (эффект «первой ночи»). При этом между собой ОГ и ГС по этому

показателю не отличались. Также у 40% пациентов ОГ и 35% пациентов ГС отмечается уменьшение продолжительности 3 («глубокой») стадии сна по сравнению с референтным значением ($\geq 15\%$).

По наиболее важным объективным характеристикам сна группы достоверно не отличались ($p > 0,05$). Исключением стало снижение продолжительности 1 стадии в ОГ по сравнению с ГС ($p = 0,02$).

Обследованные пациенты ранее не предъявляли жалоб на храп или апноэ во время сна. При этом в обеих группах среднее значение индекса апноэ-гипопноэ оказалось превышающим нормативные значения (< 5 эпиз/ч). Доля больных синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), определяемым как индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) ≥ 15 эпиз/ч достигает 30% в ОГ и 25% в ГС ($p = 1,0$). Другие показатели, характеризующие дыхание во сне, такие, как базовая сатурация O_2 крови и индекс десатурации (ИД), составили 96% и 2,5 эпиз/ч. Соответственно, что находится в рамках нормального диапазона значений. Показатели периодической двигательной активности (индекс ПДК, ИПДК) в обеих группах оказались близкими к нормативным. Доля больных с клинически значимым ИПДК (≥ 15 эпиз/ч) как в ОГ, так и в ГС составила 50%, что статистически не значимо ($p = 1,0$).

Перед проведением ПСГ пациентам дважды (в 19:00-20:00 и 21:00-22:00) проводился ТПИ, результаты которого представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты ТПИ в группах исследования

	ОГ (n=20)	ГС (n=20)	p-value
ПДК (19:00-20:00)	49 [7,5; 106,5]	2 [0; 13]	0,01*
ВАШ (19:00-20:00)	5,0 [1,5; 7,4]	2,5 [0,5; 4,4]	0,1
ПДК (21:00-22:00)	34,5 [11; 194,5]	2 [0; 36]	0,01*
ВАШ (21:00-22:00)	4,0 [1,2; 7,6]	3,4 [1,4; 5,2]	0,4
Примечание - Для номинативных показателей указаны медиана (Me), межквартильный интервал [Q1;Q3]; p-value – уровень достоверности различий, * - статистически значимые различия, $p < 0,05$			

Сокращения: ОГ – основная группа (с аугментацией), ГС – группа сравнения (без аугментации), n – количество участников, ПДК – периодические движения конечностей, ВАШ – визуальная аналоговая шкала

По результатам теста у больных ОГ в обеих его частях было обнаружено большее число ПДКБ ($p=0,01$). Эти данные подтверждают обнаруженное ранее при клиническом обследовании преобладание пациентов ОГ, ощущающих подергивания в ногах в дневное время ($p=0,004$) (таблица 4). Разницы интенсивности ощущений в ходе проведения обеих частей теста по ВАШ выявлено не было (таблица 9, рисунок 10).

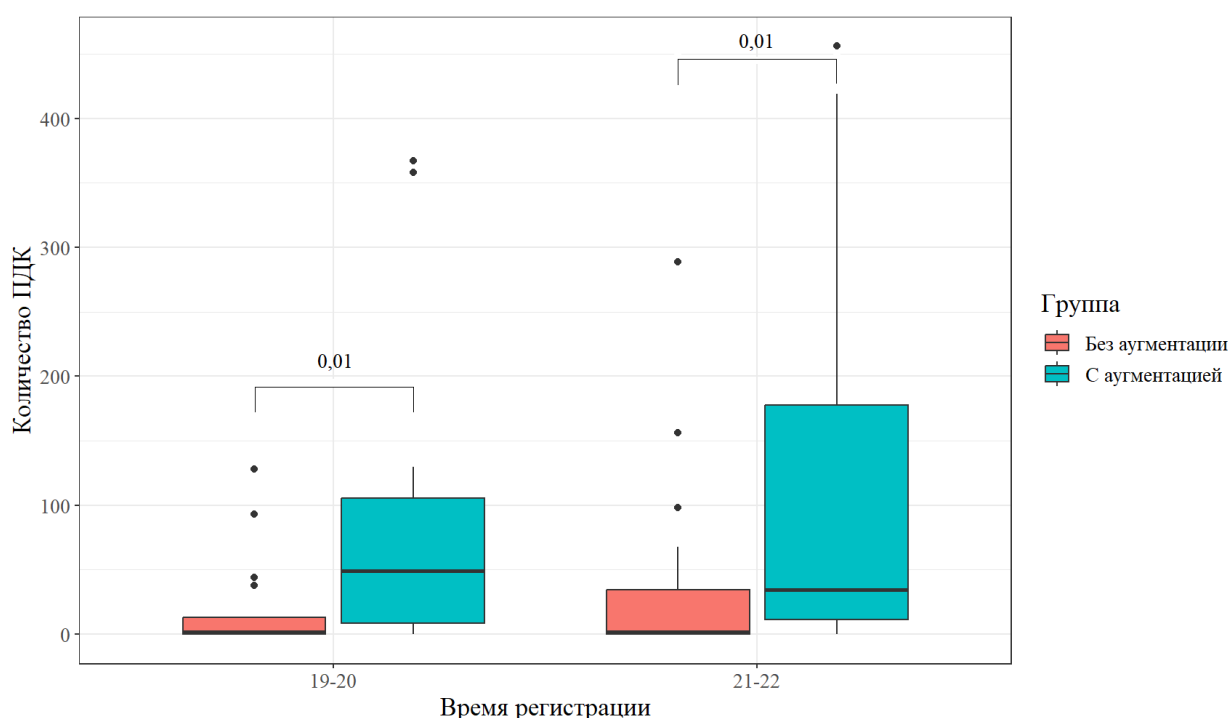


Рисунок 10 – Количество ПДКБ по данным ТПИ1 и ТПИ2

Примечание - Данные на графиках представлены в виде медианы (горизонтальная линия), минимальных и максимальных значений (вертикальная линия) и межквартильного размаха [Q1;Q3] (прямоугольник). Горизонтальной линией с цифровым значением отмечены достоверные отличия.

Сокращения: ПДК – периодические движения конечностей, ПДКБ – периодические движения конечностей в бодрствовании, ТПИ – тест предложенной иммобилизации.

3.4. Нефармакологические методы лечения

На втором этапе исследования проводилась оценка эффективности добавления нефармакологических воздействий к основной схеме лечения больных

СБН. Для этого в каждой из групп (с аугментацией и без) были выделены две подгруппы с одинаковым числом пациентов, получавших лечение одним из нелекарственных методов.

3.4.1. Оценка эффективности пневматической компрессии

ПК использовалась в качестве дополнительного метода лечения в группах больных с аугментацией и без нее в течение 1 месяца 3 раза в день. Оценка состояния пациентов проводилась по данным повторного заполнения ШТ СБН и проведения двукратного ТПИ после курса лечения. Результаты клинической оценки проявлений заболевания представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Динамика клинических проявлений после добавления ПК

	ОГ (n=10)		ГС (n=10)	
	До ПК	После ПК	До ПК	После ПК
Интенсивность дискомфорта в ногах	3[2;3] p=0,01	3[0;3]	2[2;2] p=0,01	2[1;2]
Позыв к движению	3[3;4] p=0,03	2[1;3]	3[2;3] p=0,02	1[0;1]
Облегчение дискомфорта благодаря движениям	2,5[2;3] p=0,1	2[2;3]	2[2;3] p=0,03	1[0;2]
Частота СБН/нед	4[2;3] p=1,0	4[2;3]	4[2;3] p=1,0	4[1;3]
Длительность СБН/сут	4[2;3] p=1,0	4[2;3]	3[2;3] p=1,0	3[2;2]
Влияние СБН на повседневную активность	2,5[2;3] p=0,8	2[2;3]	2[2;2] p=1,0	2[2;2]
Влияние СБН на эмоциональную сферу	1[0;1] p=1,0	1[0;1]	2[1;2] p=1,0	2[1;2]
Примечания - Указаны медиана (Me), межквартильный интервал [Q1;Q3], p – показатель достоверности различий до и после лечения				

Сокращения: ОГ – основная группа (с аугментацией), ГС – группа сравнения (без аугментации), n – количество участников, СБН – синдром беспокойных ног.

После применения ПК у пациентов группы ГС позыв к движению уменьшился на 67%, в то время как у больных с аугментацией выраженность этого кардинального симптома СБН снизилась только на 33%. В то же время различий между группами по эффективности ПК выявлено не было ($p=1,0$).

Облегчение дискомфорта после движения на фоне применения ПК достоверно увеличилось (на 33%) только в группе больных без аугментации.

По частоте и длительности симптомов, влиянию СБН на эмоциональную сферу и повседневную активность достоверных отличий выявлено не было, что согласуется с результатами по шкалам депрессии и тревоги Бека и качества жизни SF-36.

Данные проведенного анализа подтверждают, что метод ПК в качестве добавления к основному лечению эффективен в отношении главного проявления СБН – позыва к движению, как при обычном течении синдрома, так и у больных с аугментацией.

Таким же образом мы провели сравнение нейрофизиологических показателей ТПИ в группах до и после применения метода ПК (таблица 11).

Таблица 11 – Динамика нейрофизиологических показателей после лечения ПК. Указаны медиана (Me), межквартильный интервал [Q1;Q3], ОГ – основная группа (с аугментацией), ГС – группа сравнения (без аугментации), n – количество участников, p – показатель достоверности различий до и после лечения

	ОГ (n=10)		ГС (n=10)	
	До ПК	После ПК	До ПК	После ПК
ПДК ТПИ1	29[0;108] $p=0,5$	32,5 [0;58]	10,5[0; 13] $p=0,048$	0[0; 5]
ВАШ ТПИ1	1,7 [0;4,7] $p=0,1$	3,2 [0,3;5,4]	1,7 [0,8;4,4] $p=0,1$	1,4 [0,5;4,9]
ПДК ТПИ2	79,5 [10;228] $p=0,2$	10,5 [4;83]	4,5 [0;39] $p=0,4$	0[0; 8]
ВАШ ТПИ2	3,9 [1,3;6,8] $p=0,6$	4,7 [0,2;7,5]	3,4 [2,3;4,8] $p=0,7$	2,5 [1,7;5,0]
Примечания - Указаны медиана (Me), межквартильный интервал [Q1;Q3], p – показатель достоверности различий до и после лечения				

Сокращения: ОГ – основная группа (с аугментацией), ГС – группа сравнения (без аугментации), n – количество участников, ПДК – периодические движения

конечностей, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ПК – пневматическая компрессия.

На фоне применения метода ПК наблюдалось достоверное уменьшение только в отношении числа периодических движений конечностей в бодрствовании в группе без аугментации (рисунок 11). В другой группе значимого изменения нейрофизиологических показателей на фоне лечения зарегистрировано не было.

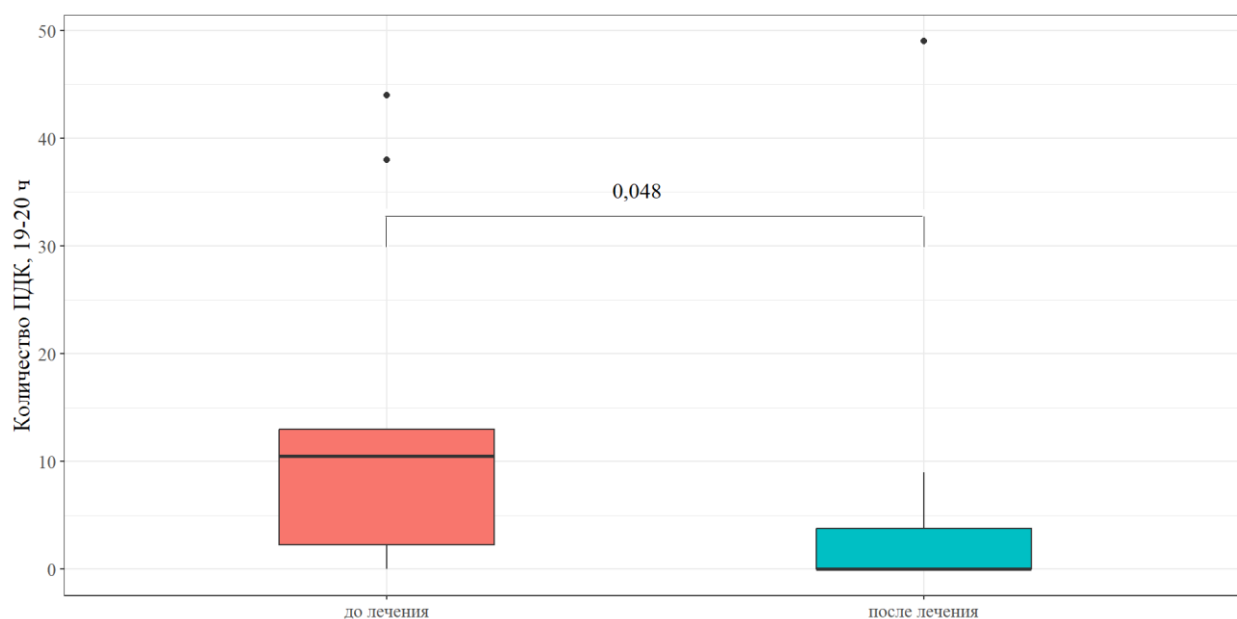


Рисунок 11 – Динамика ПДКБ на фоне лечения ПК пациентов из ГС

Примечание - Данные на графиках представлены в виде медианы (горизонтальная линия), минимальных и максимальных значений (вертикальная линия) и межквартильного размаха (Q1;Q3) (прямоугольник). Горизонтальной линией с цифровым значением отмечены достоверные отличия.

Сокращения: ПДК – периодические движения конечностей, ПДКБ – периодические движения конечностей в бодрствовании.

3.4.2. Оценка эффективности трансвертебральной микрополяризации

ТВМП использовалась в качестве дополнительного метода лечения в группах больных с аугментацией и без нее в течение 15 минут не ранее чем на следующий день после проведения ТПИ и ПСГ. Оценка состояния пациентов проводилась по данным повторного заполнения ШТ СБН и проведения

двукратного ТПИ после курса лечения. Результаты оценки состояния пациентов представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Динамика клинических проявлений на фоне ТВМП

	ОГ (n=10)		ГС (n=10)	
	До ТВМП	После ТВМП	До ТВМП	После ТВМП
Интенсивность дискомфорта в ногах	3[3;4]	p=0,02 1,5[1;3]	2,5[2;3]	p=0,2 2[1;2]
Позыв к движению	3,5[3;4]	p=0,01 2[1;2]	2,5[2;3]	p=0,02 1[1;2]
Облегчение дискомфорта благодаря движениям	2 [2;3]	p=0,1 1,5[0,2]	2 [2;3]	p=0,03 1,5[1;2]
Частота СБН/нед	3[2;3]	p=1,0 3[2;3]	4[2;3]	p=1,0 4[1;3]
Длительность СБН/сут	4[2;3]	p=1,0 4[2;3]	2[2;2,5]	p=1,0 4[2;3]
Влияние СБН на повседневную активность	3[3;3]	p=1,0 3[3;3]	4[3;4]	p=1,0 4[3;4]
Влияние СБН на эмоциональную сферу	1[0;1]	p=1,0 1[1;1]	2[2;2]	p=1,0 2 [2;2]
Примечания - Указаны медиана (Me), межквартильный интервал [Q1;Q3], p – показатель достоверности различий до и после лечения				

Сокращения: ОГ – основная группа (с аугментацией), ГС – группа сравнения (без аугментации), n – количество участников, СБН – синдром беспокойных ног.

Выраженность кардинального симптома СБН – позыва к движению, на фоне применения ТВМП достоверно снизилась в обеих группах (на 43% и 60% соответственно). При этом эффект применения этого метода между группами не различался (p=1,0).

Также на фоне лечения было обнаружено достоверное уменьшение сенсорного дискомфорта в группе ОГ (на 50%) и большее облегчение этого дискомфорта благодаря движениям в группе ГС (на 25%). Эффект применения ТВМП между группами не различался в отношении позыва к движению (p=1,0), облегчению дискомфорта (p=0,6), частоте проявлений синдрома в неделю (p=1,0),

его продолжительности в течение суток ($p=1,0$) и влиянию на эмоциональный фон ($p=1,0$) и повседневную активность ($p=1,0$).

Данные проведенного анализа позволяют утверждать, что метод ТВМП при добавлении к основному лечению оказывается эффективен в отношении позыва к движению, сенсорного дискомфорта и облегчения симптомов благодаря движениям, как при обычном течении синдрома, так и у больных с аугментацией. Однако различия между группами по эффективности ТВМП не было выявлено ($p=1,0$).

Динамика нейрофизиологических характеристик пациентов на фоне лечения представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Динамика нейрофизиологических показателей на фоне ТВМП

	ОГ (n=10)		ГС (n=10)	
	До ТВМП	После ТВМП	До ТВМП	После ТВМП
ПДК ТПИ1	59 [15;105]	$p=0,03$ 11,5 [5;96]	0[0; 4]	$p=0,5$ 0[0; 28]
ВАШ ТПИ1	7,0 [5,2;8,8]	$p=0,03$ 3,4 [1,8;6,8]	3,0 [0,4;4,4]	$p=0,5$ 3,5 [2,7;5,0]
ПДК ТПИ2	35[14;161]	$p=0,1$ 24,5[0; 31]	0[0; 14]	$p=0,8$ 0[0; 15]
ВАШ ТПИ2	5,2 [0,3;9,2]	$p=0,2$ 4,9 [2;8,8]	2,9 [1,3;5,2]	$p=0,2$ 4,7 [1,6;6,7]

Примечания - Указаны медиана (Me), межквартильный интервал [Q1;Q3], p – показатель достоверности различий до и после лечения

Сокращения: ОГ – основная группа (с аугментацией), ГС – группа сравнения (без аугментации), n – количество участников, ПДК – периодические движения конечностей, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ПК – пневматическая компрессия, ТПИ – тест предложенной иммобилизации.

ТВМП продемонстрировала свою эффективность только в группе больных с аугментацией по ТПИ1 (таблица 12). У них достоверно уменьшилась интенсивность синдрома по визуальной аналоговой шкале на 52% (рисунок 12) и количество ПДКБ на 81% (рисунок 13). Отсутствие эффекта в группе без аугментации может объясняться низким количеством ПДК и низкой интенсивностью ощущений по ВАШ до лечения (так называемый «эффект базы», floor effect).

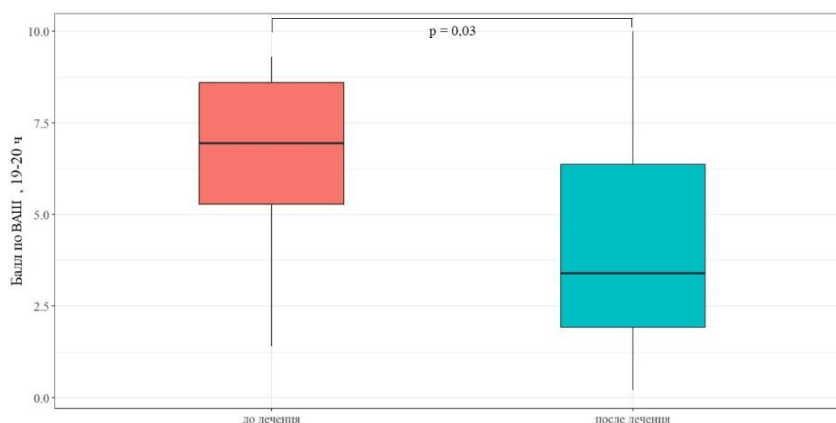


Рисунок 12 – Изменение оценки ВАШ в ТПИ у пациентов с аугментацией на фоне ТВМП

Примечание - Данные на графиках представлены в виде медианы (горизонтальная линия), минимальных и максимальных значений (вертикальная линия) и межквартильного размаха [Q1;Q3] (прямоугольник). Горизонтальной линией с цифровым значением отмечены достоверные отличия.

Сокращения: ВАШ – визуальная аналоговая шкала.



Рисунок 13 – Динамика ПДКБ в ТПИ на фоне ТВМП у пациентов с аугментацией

Примечание - Данные на графиках представлены в виде медианы (горизонтальная линия), минимальных и максимальных значений (вертикальная линия) и межквартильного размаха [Q1;Q3] (прямоугольник). Горизонтальной линией с цифровым значением отмечены достоверные отличия.

Сокращения: ПДК – периодические движения конечностей, ПДКБ – периодические движения конечностей в бодрствовании.

Эффективность ПК и ТВМП оценивалась по шкале тяжести СБН. Динамика суммарных показателей этого опросника отображена на рисунке 14 с указанием достоверности p .

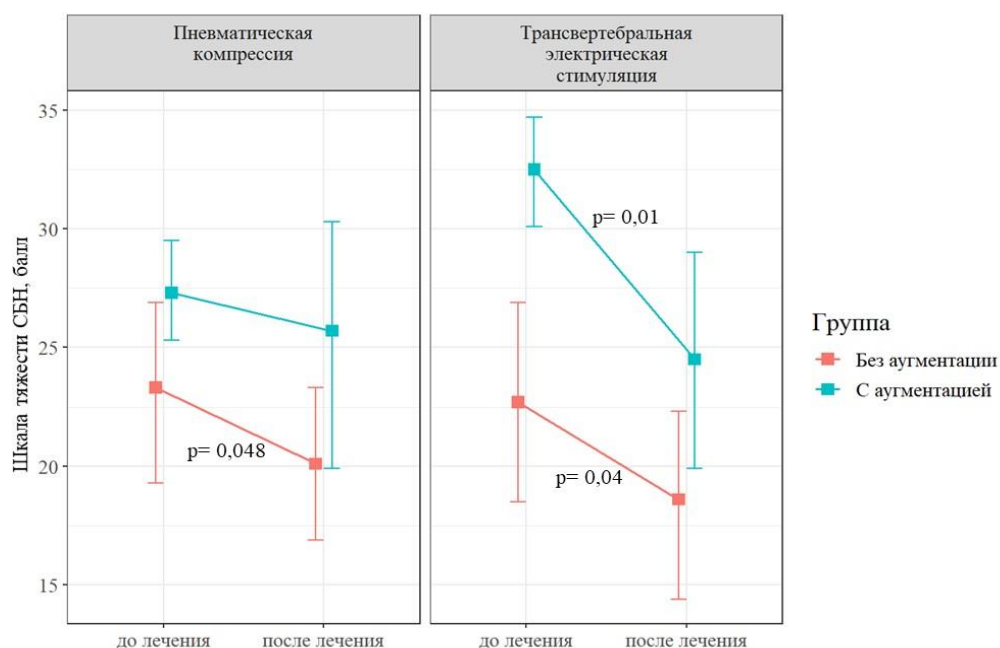


Рисунок 14 – Динамика показателей интенсивности СБН по ШТ до и после лечения

Примечание - Горизонтальной линией с цифровым значением отмечены достоверные отличия.

Сокращения: СБН – синдром беспокойных ног, ШТ – шкала тяжести.

При использовании ТВМП наблюдался достоверный положительный эффект в группах ОГ ($p=0,01$) и ГС ($p=0,04$). После ПК положительный эффект был обнаружен только в группе ГС ($p=0,048$).

В целом, на фоне ТВМП отмечено облегчение симптомов у 40% всех участников исследования по снижению ПДК бодрствования во время ТПИ и у 100% всех больных по данным шкалы тяжести СБН. Пневматическая компрессия показала свою эффективность при СБН без аугментации (35%) как по ТПИ, так и по шкале тяжести СБН.

3.5. Оценка чувствительности и специфичности шкалы тяжести синдрома беспокойных ног и периодических движений конечностей бодрствования для выявления аугментации

Для того, чтобы оценить специфичность и чувствительность ШТ СБН и ПДКБ в диагностике аугментации, был проведен ROC-анализ (рисунок 15).

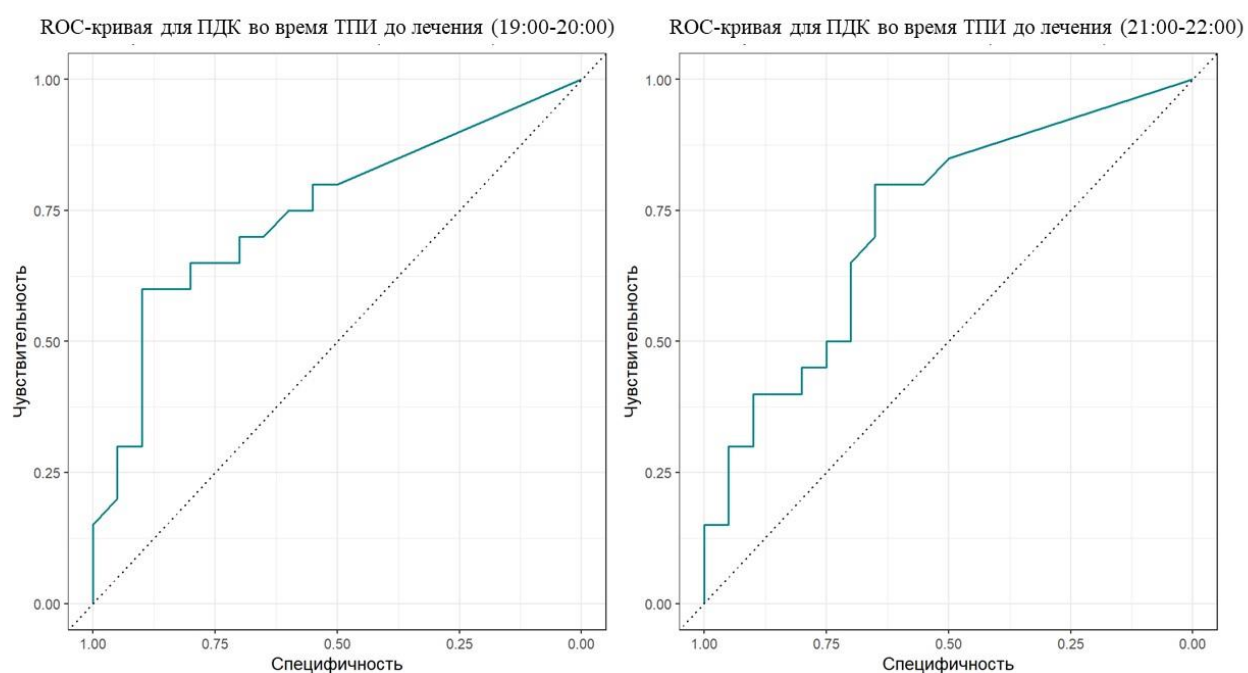


Рисунок 15 – ROC-кривая ПДК в бодрствовании двукратного ТПИ до лечения
Сокращения: ПДК – периодические движения конечностей, ТПИ – тест предложенной иммобилизации

При использовании характеристики ПДКБ во время ТПИ (19:00-20:00) для построения ROC-кривой было обнаружено, что при значении этого показателя ≥ 46 специфичность этого значения для выявления аугментации составила 90% (95% ДИ 0,81-0,99). Это позволяет с высокой долей уверенности исключить наличие аугментации у лиц, имеющих ПДКБ *ниже* этого значения. Несмотря на это, чувствительность определения феномена аугментации при использовании этого

порогового значения составила лишь 60% (95% ДИ 0,45-0,75), что является недостаточным для уверенного выявления аугментации.

Похожие результаты были получены и при оценке наличия аугментации во время ТПИ (21:00-22:00) с использованием в качестве порогового значения показатель ПДК ≥ 50 – специфичность составила 80% (95% ДИ 0,68-0,92), а чувствительность - только 40% (95% ДИ 0,25-0,55).

Т.о., использование показателей нейрофизиологического теста ТПИ в 19-20 или 21-22 часов, даже с подбором наилучшей точки отсечения не позволяет с достаточной точностью подтвердить наличие аугментации. Однако исключить наличие этого феномена и тот и другой тест позволяют с высокой долей уверенности (80-90%). Из этого следует, что выявление аугментации должно базироваться в первую очередь на клинической оценке, а наличие ПДКБ следует рассматривать в качестве дополнительного (исключающего) критерия при проведении дифференциального диагноза.

Аналогичный анализ был проведен в отношении возможности использовать показатели ШТ СБН для определения наличия аугментации (рисунок 16).

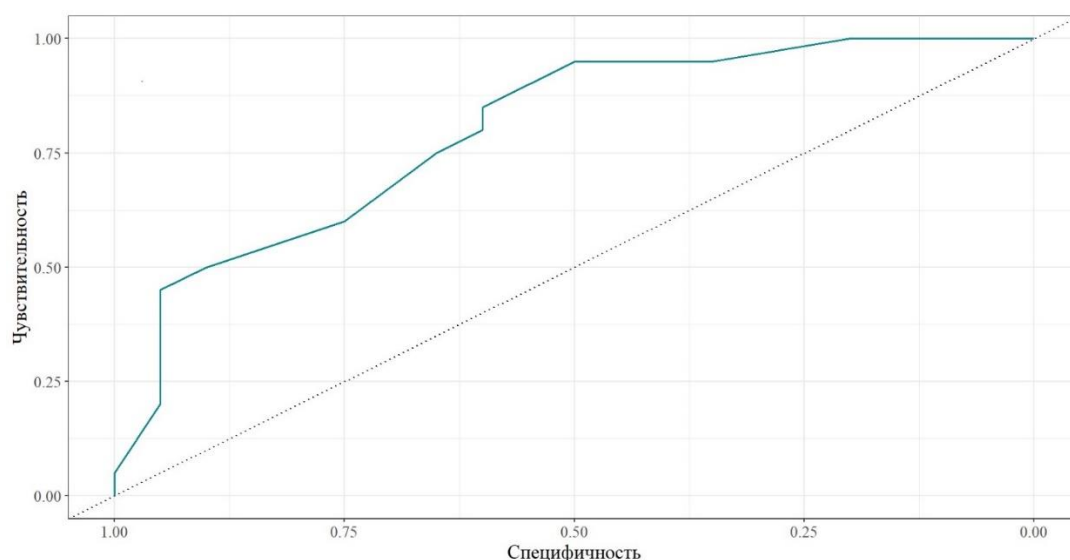


Рисунок 16 – ROC-кривая ШТ СБН

Сокращения: ШТ СБН – шкала тяжести синдрома беспокойных ног

При определении чувствительности и специфичности выявления аугментации этим методом было выявлено, что при значении ШТ СБН в 30 баллов специфичность составила 90% (95% ДИ 0,81-0,99), что также позволяет с высокой долей уверенности исключить наличие аугментации у больных СБН. Однако чувствительность ШТ СБН для определения наличия аугментации составила лишь 50% (95% ДИ 0,35-0,65). Это означает, что использование клинической характеристики интенсивности ощущений оказывается недостаточным для обнаружения феномена аугментации, но достаточным для его исключения, что может использоваться в сложных случаях диагностики этого состояния.

Учитывая сопоставимые показатели чувствительности и специфичности для обоих методов в выявлении аугментации, а также то, что заполнение ШТ СБН является значительно менее трудоемким процессом, чем проведение ТПИ, можно рекомендовать ШТ СБН для того, чтобы в сложных случаях дифференциальной диагностики исключать наличие феномена аугментации.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках проведения настоящего исследования затрагивалось пять вопросов, связанных с клинической симптоматикой и патофизиологией СБН. Во-первых, был изучен вопрос клинического описания и электрофизиологических характеристик феномена аугментации. Во-вторых, в работе была проведена оценка связи аугментации с изменением когнитивного статуса. В-третьих, для выявления и характеристики аугментации изучалась возможность применения нейрофизиологического метода – теста предложенной иммобилизации в одной из модификаций, предусматривающих его двукратное выполнение. В-четвертых, производилась оценка демографических, эмоциональных и других особенностей пациентов с интересующим нас феноменом. В-пятых, был предложен алгоритм и проведена оценка влияния на аугментацию методов нелекарственного лечения СБН – пневматической компрессии и трансвертебральной микрополяризации.

В ходе исследования было установлено, что больные СБН с феноменом аугментации отличаются большей частотой описания своих ощущений как болевых. Эта особенность не отмечалась ранее в исследованиях аугментации других авторов. Так, Е. Каггум и соавторы оценивают частоту болевой формы СБН в 22-24% от всех случаев, в то время как в нашем исследовании было получено значение в 45%. Такие различия могут быть обусловлены особенностями выборки. Указанные авторы предполагают, что клинические проявления заболевания прогрессируют от преимущественно моторных проявлений в начале с постепенным возникновением более четко очерченных сенсорных (в том числе болевых) ощущений. Информация, которая позволила бы провести сопоставление выборок по степени тяжести (например, балл по ШТ СБН), в источнике не представлена [84]. В другом исследовании эти же авторы предположили, что наличие болевой формы СБН может свидетельствовать не просто об утяжелении синдрома, но и развитии аугментации [85]. Y. Cho и соавторы также описывают болевую форму СБН как вариант тяжелого течения заболевания с увеличенным латентным периодом сна и низким индексом ПДК во

сне. Они полагают, что в ответ на боль происходит активация антиноцицептивной опиоидергической системы, которая усиливает секрецию дофамина в синаптическую щель, что приводит к подавлению ПДК во сне. При этом основные симптомы СБН не ослабевают [86].

О противоболевых свойствах церебрального дофамина известно немного. J. Kim и соавторы в исследовании на животных пересекали волокна диэнцефало-спинального пути, которые образуют синапс с большим количеством D1-рецепторов. Это приводило к облегчению боли. Таким образом, были обнаружены ноцицептивные свойства дофаминергической зоны A11. В имунногистохимическом исследовании грызунов A. Charbit и соавторов были доказаны и ее антиноциптивные свойства зоны A11. При стимуляции клеток этой зоны, аксоны которых формируют синапс с D2-рецепторами нейронов спинного мозга, был получен анальгетический эффект на фоне искусственно созданной острой боли у животных. Поэтому предполагают, что проболовой эффект активации дофаминергических нисходящих путей реализуется с участием D1 рецепторов, а антиноцицептивный – D2 подтипа [57,87].

На основании этих результатов и данных нашего исследования можно экстраполировать модель гиперстимуляции дофамином D2-рецепторов на фоне гиперактивации опиоидергической системы при болевом СБН на патогенез аугментации. В данном случае гиперстимуляция и последующая десенситизация D2-рецепторов происходит под влиянием не дофамина, а лекарственного средства (леводопы или агониста дофаминового рецептора). Снижение чувствительности D2-рецепторов диэнцефало-спинального пути в итоге проявляется усилением болевых ощущений. Таким образом, выявленные особенности клинической картины СБН с аугментацией в виде более частого описания ощущений как болевые можно объяснить недостаточностью антиноцицептивной функции зоны A11 у этих пациентов [57,87].

В нашем исследовании было показано, что у 35% пациентов с аугментацией одновременно присутствуют все диагностические признаки согласно критериям D. Garcia-Borreguero и соавторов [45]. Согласно их данным и данным R. Allen и

С. Early обязательным проявлением аугментации является раннее начало симптомов в течение дня, а также два из пяти симптомов: усиление симптомов СБН на фоне повышения дозы препарата или уменьшение его проявлений на фоне уменьшения дозы, распространение проявлений синдрома на ранее незатронутые части тела, укорочение латентного периода симптомов в состоянии покоя, появление или усиление ПДК бодрствования, снижение лечебного эффекта [42]. В нашей выборке пациенты по признакам, входящим в диагностические критерии аугментации, отличались большей частотой их одновременного наличия.

По данным R. Allen и С. Early для подтверждения присутствия аугментации необходимо наличие раннего начала симптомов заболевания. В их исследовании 100% больных жаловались на усиление интенсивности симптомов, 56% - на уменьшение латентного периода проявлений СБН, 11% - на распространение симптомов на ранее незатронутые части тела. В данной когорте были соблюдены 4 из 6 критериев, в то время как в нашей наблюдалась иная структура распределения частоты симптомов: 100% больных отмечали раннее начало симптомов, 100% - снижение эффективности прежней дозы препарата, 85% - появление или усиление ПДК в бодрствовании, 65% - уменьшение латентного периода появления симптомов в покое, 65% - распространение неприятных ощущений на другие части тела, 50% - усиление проявлений заболевания на фоне повышения дозы или уменьшение их интенсивности на фоне снижения.

Мы можем объяснить такие расхождения особенностями методологии и контингента исследований. R. Allen и С. Early не проводили оценку состояния больных при помощи ШТ СБН, шкалы тяжести аугментации и ТПИ. Авторы не проанализировали распространенность жалоб на наличие непроизвольной двигательной активности в виде ПДКБ, в то время как в нашем исследовании 85% пациентов ОГ жаловались на подергивания в ногах, которые с помощью ТПИ были верифицированы как ПДК бодрствования. Это может объясняться более легкой степенью тяжести аугментации в выборке указанных авторов. На это также указывает и меньшая частота распространения проявлений СБН на другие части тела (11% против 65%). Примечательно, что наши пациенты в 100% описывают

аугментацию как снижение эффективности прежней дозы препарата, а в исследовании R. Allen и C. Early в 100% больные отмечают усиление интенсивности симптомов, что само по себе может служить описанием одного и того же симптома. Такие различия можно объяснить этническими или культурными особенностями, однако представленных данных для однозначного вывода недостаточно [42,49].

Другим важным отличием клинической картины СБН с аугментацией является значительно более частое (в 3 раза) возникновение непроизвольной двигательной активности в бодрствовании – ПДК бодрствования. Такие же особенности отмечали S. Steinke и соавторы. [14] Авторы объясняют увеличение ПДК бодрствования более тяжелым течением СБН. Аналогию увеличения ПДК при аугментации можно сравнить с лекарственными дискинезиями «пика дозы» при болезни Паркинсона (БП), который проявляется непроизвольными гиперкинезами на фоне длительного (в течение 4-6 лет) приема леводопы в высоких дозах. Н. Zhang и соавторы полагают, что в основе данного феномена лежит аберрантное формирование связей между нейронами базальных ганглиев с корой головного мозга [88]. Как и в случае с ПДК бодрствования при аугментации, дискинезии «пика дозы» развиваются на фоне повышения дозы леводопы. Данное двигательное нарушение отмечается у 80% пациентов с БП, чаще спустя 3 года от начала лечения. Оно описывается в виде хореи, режес дистонии, миоклонуса или баллизма в конечностях, туловище и орофациальной мускулатуре [89]. ПДК также внешне напоминают миоклонический гиперкинез, что может свидетельствовать об общих механизмах развития дискинезии «пика дозы» при БП и ПДК бодрствования при аугментации [26].

Больные с аугментацией принимают большие дозы дофаминергических препаратов (100% больных основной группы против 20% группы сравнения). Исходя из современного понимания патофизиологических механизмов СБН, более вероятным представляется, что не сама аугментация приводит к увеличению потребности в наращивании дозы препарата, а наоборот, превышение дозы с большей вероятностью приводит к развитию десенситизации рецепторов, и, как

следствие, развитию аугментации. Данный механизм экспериментально рассматривается в работе R. Gainetdinov и соавторов на здоровых людях на примере действия агониста дофаминовых рецепторов прамипексола [63]. В нашем исследовании большинство пациентов также принимали именно прамипексол (90%).

Мы обнаружили связь аугментации при СБН с развитием когнитивных расстройств, в частности, у этих больных в 2,3 раза чаще встречается когнитивный дефицит (35% против 15% у больных СБН без аугментации), а значение медианы баллов по шкале МоСА составляют 26 и 28 баллов соответственно [90]. В доступных источниках не удалось обнаружить описания особенностей когнитивного статуса у больных аугментацией, хотя для больных СБН более частое развитие когнитивных нарушений было описано. Например, по данным продольного исследования K. Kim и соавторов когнитивные нарушения у пожилых наблюдаются при СБН в 1,7 раза чаще по сравнению со здоровыми людьми данной возрастной категории. Авторы отмечают, что при этом заболевании чаще страдают такие сферы, как внимание, речевая активность, зрительно-пространственные и исполнительные функции. Это выражается в трудностях в выполнении соответствующих тестов [12].

В первую очередь исследователи объясняют развитие когнитивных расстройств при СБН нарушением ночного сна. Ранее было обнаружено, что хроническая инсомния с продолжительностью сна <6 часов, которая наблюдается при СБН, ассоциирована с увеличением риска развития деменции на 27% [12]. В работе V. Pearson и соавторов было обнаружено, что больные СБН хуже выполняют тест последовательного соединения цифр (часть А), тест последовательного соединения цифр и букв (часть В) и тесты на речевую активность по сравнению со здоровыми. Авторы относят данную категорию тестов к оценочным шкалам работы префронтальной коры, которая наиболее чувствительна к депривации сна [4].

Также было показано, что степень выраженности проявлений СБН ассоциирована с более выраженными когнитивными расстройствами [91]. В

нашей работе пациенты с аугментацией также имели большую выраженность симптомов СБН по данным ШТ СБН (29,5 баллов против 23 баллов). У этих больных мы обнаружили более выраженные субъективно ощущаемые нарушения сна, что проявлялось более высоким значением по шкале ИТИ. Наши данные согласуются с результатами М. Figorilli и соавторов, оценивавших распространенность инсомнических жалоб при СБН в 90%. По их мнению, жалобы на нарушение сна для этих больных является не менее значимыми чем проявления самого заболевания. Таким образом, наличие более выраженных нарушений когнитивных функций у больных СБН с аугментацией может быть обусловлено более выраженными нарушениями сна на фоне большей тяжести заболевания у этих больных [24,90].

Возможно и другое объяснение. Выраженность когнитивных нарушений в исследуемой группе может быть обусловлена большей степенью дофаминовой дисфункции у этих больных. М. Figorilli и соавторы, например, обнаружили, что СБН чаще выявляется при БА, чем при деменциях другой природы (сосудистая деменция, лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви, когнитивные нарушения при болезни Паркинсона) [24]. Похожие данные о связи БА при СБН были получены у G. Talarico и соавторов. Среди 339 пациентов с БА распространённость синдрома составила 4,1%. Причем чаще СБН встречался у мужчин (71%), средний возраст которых составил 69 лет. Авторы объясняют это наличием доказанной дофаминергической дисфункции у пациентов с БА, которая вносит свой вклад в симптоматику СБН. В этом исследовании СБН начинался на 4 года раньше дебюта когнитивных нарушений. В качестве поведенческого маркера СБН авторы предлагают своевременно выявлять апатию у пациентов с БА, выраженность которой оказывается достоверно выше при наличии коморбидного СБН. Также авторы считают, что в патофизиологической основе развития апатии лежит нарастающая дофаминергическая дисфункция, поскольку дофаминергические системы обеспечивают не только двигательную, но и поведенческую активность. Это косвенным образом также подтверждает

существование взаимосвязи более тяжелого течения СБН, включающего развитие аугментации, у больных с очевидными когнитивными нарушениями [92].

Важным результатом нашей работы явилась оценка возможности применения модифицированного ТПИ для улучшения диагностики аугментации при СБН. D. Garcia-Borreguero и соавторы впервые рекомендовали применять ТПИ для выявления аугментации. Данный тест ранее применялся только при СБН без аугментации [48]. T. Mitterling и соавторы провели сравнительную оценку применения однократного ТПИ у пациентов с нелеченым СБН, у больных синдромом, получавших дофаминергические средства, но без аугментации, и пациентов с аугментацией. Достоверных различий по количеству ПДК бодрствования исследователи не получили. Вероятно, это связано с тем, что проведение 1-часового ТПИ в их исследовании осуществлялось в 2,5-часовой интервал (с 19:40 до 23:13), а не по стандартной схеме [13]. ТПИ проводится в виде однократного укладывания пациентов в 21:00-22:00 [46]. В нашем исследовании тест проводился также строго по времени, но дважды (19:00-20:00 и 21:00-22:00). Дополнительное укладывание в 19:00 не повысило степень чувствительности ТПИ при аугментации. Поэтому целесообразно проводить ТПИ по уже упомянутой стандартной схеме. В результате проведенного исследования было обнаружено, что у больных с аугментацией во время проведения ТПИ обнаруживается больше ПДК, чем при обычном СБН (на 96% при ТПИ1, на 94% при ТПИ2) ($p=0,01$). Эти результаты подтверждены высокой степенью специфичности (80%) ПДК бодрствования при аугментации, что позволяет исключить ее при проведении данного теста в сложных клинических случаях.

Всем пациентам в нашем исследовании проводилось ночное полисомнографическое исследование, для оценки возможности использовать показатели двигательной активности во время сна для выявления аугментации. Было обнаружено, что пациенты с аугментацией имели низкий индекс ПДК во время сна, что не позволяет использовать этот показатель для подтверждения наличия аугментации. В работе M. Maestri и соавторов у пациентов с СБН также проводилось изучение ПДК сна на фоне аугментации. Авторы также не выявили,

что аугментация повлияла на увеличение либо уменьшение ПДК сна по сравнению с другими формами СБН [15]. S. Steinke и соавторы тоже не обнаружили достоверных различий между группами СБН с аугментацией и без аугментации по количеству ПДК сна. Ожидалось, что, наоборот, пациенты с более тяжелым СБН на фоне аугментации будут иметь больше ПДК и во сне. Возможным объяснением этого является тот факт, что, несмотря на аугментацию, принимаемых этими пациентами доз агонистов дофаминовых рецепторов хватает для контроля двигательной активности в форме ПДК, но не самих ощущений позыва к движению, что и проявляется более выраженной симптоматикой [14].

Относительно частоты встречаемости психических нарушений при СБН, в том числе и с аугментацией, полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными F. Weber и соавторов, которые не выявили различий распространенности психических заболеваний в группе с СБН и контрольной [93]. По данным систематического обзора и мета-анализа T. Ap и соавторов при СБН тревожное и депрессивное расстройства, оценивавшиеся по рейтинговым шкалам тревоги и депрессии Гамильтона, также не были выявлены [49].

Проведение полисомнографического исследования позволило обнаружить увеличение среднего индекса апноэ-гипопноэ в обеих группах больных СБН, причем для 25% и 30% больных в группах с аугментацией и без, он соответствовал СОАС средней и тяжелой степени. Показано, что у больных СБН СОАС встречается несколько чаще, чем в общей популяции. В. Guarnieri и соавторы оценивают эту распространенность в 6,1% [94]. Как и при СБН, при СОАС также описана когнитивная дисфункция [95].

По данным ночного полисомнографического исследования у пациентов с аугментацией было обнаружено уменьшение представленности 1 стадия медленного сна. Это можно объяснить наличием повышенного «давления сна» у этих больных на фоне приема больших, чем при обычном СБН доз дофаминергических препаратов. В качестве подтверждения можно привести сонливость у больных БП, получающих такие препараты, что в ряде случаев приводит даже к «атакам сна». Авторы приводят данные серии 4 клинических

случаев СБН, у которых присутствовала сонливость в дневное время, но без приступов засыпания [96,97]. В клиническом описании С. Bassetti и соавторы отметили, что чрезмерная дневная сонливость развилась у пациента с СБН на фоне приема агониста дофаминовых рецепторов перголида [98]. J. Moller и соавторы говорят о необходимости соблюдения режима дозирования дофаминергических препаратов с точки зрения развития нежелательных явлений [97].

С другой стороны, сопоставляя данные полисомнографического исследования больных СБН с аугментацией и без Т. Mitterling и соавторы не обнаружили отличий по каким-либо полисомнографическим показателям, так что выявленное нами расхождение может объясняться также небольшими различиями исследуемых групп [13,14,15].

В рамках настоящей работы нами впервые было проведено лечение аугментации посредством двух нелекарственных методов – пневматической компрессии и трансвертебральной микрополяризации. Ранее эти методы для облегчения аугментации при СБН не использовались [19]. Для оценки эффективности лечебного воздействия использовались ТПИ и ШТ СБН.

Ранее С. Lettieri и соавторы для оценки эффективности применения пневматической компрессии при СБН также использовали ШТ СБН. В их исследовании в основной группе оценили эффект терапевтической ПК, в группе сравнения – sham-компрессии (имитированной). По сравнению с ней был получен положительный эффект на фоне применения терапевтической ПК согласно ШТ СБН. Авторы не оценивали эффективность компрессии по результатам объективного метода ТПИ [20]. В нашем исследовании в группе больных с аугментацией мы не выявили положительного эффекта ПК как по данным ТПИ, так и ШТ СБН, однако при обычном СБН компрессия оказалась эффективным способом снижения интенсивности проявлений и ПДК бодрствования. Таким образом, данный метод лечения рационально использовать только при СБН без аугментации [99].

В отличие от ПК, ТВМП при аугментации оказалась эффективной. Это было подтверждено как на основании оценки субъективного состояния пациентов по ШТ СБН, так и согласно объективным данным ТПИ. У пациентов с аугментацией уменьшилось количество ПДК и интенсивность проявлений синдрома по ШТ СБН. Мы не выявили подобного эффекта при СБН без аугментации с учетом эффекта «базового уровня».

Согласно А. Gunduz и соавторам одним из основных патофизиологических звеньев СБН является повышение спинальной возбудимости [100]. А. Heide и соавторы оценили эффективность лечения ТВМП по снижению Н-рефлекса – спинального ответа, получаемого при стимуляции чувствительных волокон с моносинаптической активацией мотонейронов. Авторами было отмечено снижение его амплитуды и облегчение симптомов по ШТ СБН сразу после стимуляции и через 30 минут. Объективный метод ТПИ не использовался для оценки терапии [21].

Мы можем объяснить большую эффективность ТВМП, тем, что, по-видимому, она действует на несколько звеньев патогенеза заболевания – не только уменьшая позыв к движению, как это было и при ПК, но и понижает степень спинальной возбудимости.

Несмотря на появляющиеся подтверждения эффективности применения нелекарственных методов СБН, фармакотерапия этого синдрома остается основным направлением лечения. Использование лекарственных препаратов не всегда обеспечивает полное устранение симптомов. Поэтому добавление нелекарственных практик может быть использовано для усиления эффекта и улучшения качества жизни пациентов [19,101]. В нашем исследовании это получило подтверждение как на уровне изменения субъективных ощущений, так и нейрофизиологических данных. При этом положительный эффект присутствовал даже при наличии осложнения лечения – феномена аугментации, который значительно ограничивает возможности лекарственного маневра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Феномен аугментации, возникающий на фоне приема дофаминергических препаратов у больных СБН, характеризуется как клиническими, так и нейрофизиологическими особенностями. Больные с аугментацией чаще расценивают неприятные ощущения в ногах как болевые. Императивный позыв к движению при аугментации возникает сразу, в то время как при других формах СБН он обычно появляется только через 30 минут пребывания в неподвижном состоянии. Когнитивные нарушения при СБН с аугментацией более выражены, причем не за счет дефекта управляющих функций, как при болезни Паркинсона, с которой СБН высококоморбиден, а за счет ухудшения памяти и речевой активности, типичных для болезни Альцгеймера. Расстройства сна инсомнического характера, по-видимому, также усугубляют когнитивные нарушения при этом варианте СБН. Выявлена высокая специфичность стандартной шкалы тяжести СБН для исключения наличия аугментации, достигающая 90% при значении в 30 и более баллов.

С нейрофизиологической точки зрения феномен аугментации характеризуется наличием более высокой активности нижних конечностей в бодрствовании (ПДК бодрствования), эту активность можно зарегистрировать при проведении теста предложенной иммобилизации. Вариант этого теста, проводящийся в более раннее, чем обычно время (в 19:00, вместо 21:00) может использоваться для исключения аугментации у пациента при значении ИПДК <46 эпиз./ч с высокой степенью специфичности (90%). Поскольку заполнение шкалы тяжести СБН является менее трудоемкой процедурой при одинаковых с результатами теста показателями специфичности, мы можем рекомендовать именно ее для исключения наличия аугментации в клинической практике.

По результатам оценки эффективности лечения аугментации путем добавления к стандартной терапии одного из двух нефармакологических методов – пневматической компрессии нижних конечностей или трансвертебральной микрополяризации, было показано, что метод ТВМП имеет преимущество по

сравнению с ПК. На фоне его применения снижается выраженность не только позыва двигаться и других клинических проявлений СБН по ШТ СБН, но и уменьшается число ПДК бодрствования. Метод ПК оказался эффективен только при обычном СБН, поэтому именно ТВМП нужно рекомендовать пациентам с аугментацией.

В целом, после прохождения курса терапии по предложенным методикам большинство (65%) пациентов с СБН отметили улучшение состояния и планировали продолжить лечение.

Проведенное исследование позволяет уточнить особенности феномена аугментации при СБН вне рамок стандартных диагностических критериев, что позволяет обсуждать аспекты патогенеза этого состояния и предлагать более эффективные методы лечения.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее часто аугментация при СБН проявляется снижением эффективности прежней дозы препарата, уменьшением латентного периода появления симптомов в покое, распространением неприятных ощущений на другие части тела, усилением проявлений заболевания на фоне повышения дозы или уменьшением их интенсивности на фоне снижения. Наряду с этими признаками, включенными в диагностические критерии, аугментация проявляется большей выраженностью болевых ощущений и непроизвольной периодической двигательной активностью в нижних конечностях.

2. Развитие аугментации у больных СБН сопровождается ухудшением субъективной оценки качества сна без изменения его структуры или характеристик двигательной активности.

3. Оценка состояния пациентов при помощи шкалы тяжести СБН или теста предложенной иммобилизации позволяет с высокой степенью уверенности (90%) исключить наличие аугментации.

4. Развитие аугментации сопровождается когнитивными нарушениями в сферах памяти и речевой активности.

5. Наличие аугментации не оказывает влияния на эмоциональное состояние больных СБН.

6. У больных с аугментацией не отмечается изменения показателей качества жизни.

7. Применение трансвертебральной микрополяризации позволяет уменьшить проявления аугментации.

8. Применение метода пневматической компрессии не оказывает влияния на проявления аугментации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Шкала тяжести СБН может использоваться не только для оценки степени тяжести заболевания, но и для исключения наличия аугментации.
2. Проведение теста предложенной иммобилизации в раннее вечернее время позволяет исключить наличие аугментации у больных СБН.
3. Трансвертебральная микрополяризация является эффективным способом уменьшения аугментации при СБН.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА – болезнь Альцгеймера

БП – болезнь Паркинсона

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГС – группа сравнения (группа пациентов с синдромом беспокойных ног без аугментации)

ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ

ИПДК – индекс периодических движений конечностей

ИТИ – индекс тяжести инсомнии

ОГ – основная группа (группа пациентов с синдромом беспокойных ног с аугментацией)

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПДК – периодические движения конечностями

ПДКБ – периодические движения конечностями в бодрствовании

ПДКС – периодические движения конечностями во сне

ПК – пневматическая компрессия

ПСГ – полисомнография

СБН – синдром беспокойных ног

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

ТВМП – трансвертебральная микрополяризация

ТКМС – транскраниальная магнитная стимуляция

ТПИ – тест предложенной иммобилизации

ТПИ1 – тест предложенной иммобилизации до лечения

ТПИ2 – тест предложенной иммобилизации после лечения

ФА – феномен аугментации

ЦНС – центральная нервная система

ШДБ – шкала депрессии Бека

ШТ СБН – шкала тяжести синдрома беспокойных ног

ШТБ – шкала тревоги Бека

ЭМГ – электромиография

ЭОГ – электроокулография

ЭЭГ – электроэнцефалография

СРАР – constant positive airway pressure (рус. СиПАП – терапия постоянным положительным давлением)

МоСА – Montreal Cognitive Assessment (рус. Монреальская шкала оценки когнитивных функций)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allen, R. P. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset / R. P. Allen, C. J. Earley // *Sleep Medicine*. – 2000. – Vol. 1. – № 1. – P. 11–19.
2. Клиническая феноменология и патофизиологические механизмы дневных и ночных императивных движений / А.О. Ахмадулина, А.Ш. Чимагомедова, О.С. Левин, М.Г. Полуэктов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2022. – Т. 122. – №11-2. – С. 67-72.
3. Restless Legs Syndrome / W.A. Hening, R. Allen, S. Chokroverty, C. J. Earley ; – Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2009. 312 p.
4. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS) / V. E. Pearson, R. P. Allen, T. Dean, [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2006. – Vol. 7. – № 1. – P. 25–30.
5. “Anxietas Tibiarum”: Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome / J. Winkelmann, M. Prager, R. Lieb, [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2005. – Vol. 252. – № 1. – P. 67–71.
6. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome / L. Abetz, R. Allen, A. Follet, [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2004. – Vol. 26. – № 6. – P. 925–935.
7. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care / D. Garcia-Borreguero, P. Stillman, H. Benes, [et al.] // *BMC Neurology*. – 2011. – Vol. 11. – № 28. – P. 1–13.
8. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: A combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation / D. Garcia-Borreguero, M. H. Silber, J. W. Winkelman, [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2016. – Vol. 21. – P. 1–11.
9. Diagnostic Standards for Dopaminergic Augmentation of Restless Legs Syndrome: Report from a World Association of Sleep Medicine - International Restless Legs Syndrome Study Group Consensus Conference at the Max Planck Institute / D. Garcia-Borreguero, R. P. Allen, R. Kohnen, [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2007. – Vol. 8. – № 5. – P. 520–530.

10. Горбачев, Н.А. Феномен аугментации при синдроме беспокойных ног / Н.А. Горбачев, М.Г. Полуэктов // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – №14. – С. 30–37.
11. Restless Legs Syndrome and Cognitive Function: A Population-based Cross-sectional Study / P. M. Rist, A. Elbaz, C. Dufouil, [et al.] // American Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 128. – № 9. – P. 1023.e33-1023.e39.
12. Restless leg syndrome and risk of all-cause dementia: a nationwide retrospective cohort study / K. Y. Kim, E. H. Kim, M. Lee, [et al.] // Alzheimer's Research and Therapy. – 2023. – Vol. 15. – № 1. – P. 1–10.
13. Is there a polysomnographic signature of augmentation in restless legs syndrome? / T. Mitterling, B. Frauscher, T. Falkenstetter, [et al.] // Sleep Medicine. – 2014. – Vol. 15. – № 10. – P. 1231–1240.
14. Polysomnographic findings in restless legs syndrome (RLS) patients with severe augmentation / S. S. Steinke, C. Trenkwalder, J. Zimmermann, [et al.] // Sleep Medicine. – 2018. – Vol. 48. – P. 79–85.
15. Polysomnographic record and successful management of augmentation in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease / M. Maestri, S. Fulda, L. Ferini-Strambi, [et al.] // Sleep Medicine. – 2014. – Vol. 15. – № 5. – P. 570–575.
16. Winkelman, J.W. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS) / J.W. Winkelman, L. Johnston // Sleep Medicine. – 2004. – Vol. 5. – № 1. – P. 9–14.
17. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: Results of a prospective multi-center study / B. Hogl, D. Garcia-Borreguero, R. Kohnen, [et al.] // Journal of Neurology. – 2010. – Vol. 257. – № 2. – P. 230–237.
18. García-Borreguero, D. Dopaminergic augmentation of restless legs syndrome / D. Garcia-Borreguero, A. M. Williams // Sleep Medicine Reviews. – 2010. – Vol. 14. – № 5. – P. 339–346.

19. Harrison, E.G. Non-pharmacological interventions for restless legs syndrome: a systematic review of randomised controlled trials / E.G. Harrison, J.L. Keating, P.E. Morgan // *Disability and Rehabilitation*. – 2019. – Vol. 41. – № 17. – P. 2006–2014.
20. Lettieri, C.J. Pneumatic compression devices are an effective therapy for restless legs syndrome: A prospective, randomized, double-blinded, sham-controlled trial / C.J. Lettieri, A.H. Eliasson // *Chest*. – 2009. – Vol. 135. – № 1. – P. 74–80.
21. Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients / A. C. Heide, T. Winkler, H. J. Helms, [et al.] // *Brain Stimulation*. – 2014. – Vol. 7. – № 5. – P. 636–642.
22. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance / R.P. Allen, D.L. Picchietti, D. Garcia-Borreguero, [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2014. – Vol. 15. – № 8. – P. 860–873.
23. Левин, О.С. Синдром беспокойных ног (болезнь Виллизия-Экбома). / О.С. Левин ; – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 96 с.: ISBN 978-5-00030-312-223.
24. Figorilli, M. Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease and Periodic Limb Movements in Sleep in the Elderly with and without Dementia / M. Figorilli, M. Puligheddu, R. Ferri // *Sleep Medicine Clinics*. – 2015. – Vol. 10. – № 3. – P. 331–342.
25. Canadian Restless Legs Syndrome Twin Study / L. Xiong, K. Jang, J. Montplaisir, [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68. – № 19. – P. 1631–1633.
26. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment / T.R. Gossard, L. M. Trotti, E.K. Videnovic, [et al.] // *Neurotherapeutics*. – 2021. – Vol. 18. – № 1. – P. 140–155.
27. Спектор, Е.Д. Синдром периодических движений конечностей во сне у больных с церебральной микроангиопатией: клинико-нейрофизиологическое исследование : специальность 3.1.24. «Неврология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Спектор Екатерина Дмитриевна ; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» - Москва, 2024.- 125 с.
28. Спектор, Е.Д. Синдром периодических движений конечностей во сне у больных с церебральной микроангиопатией: клинико-нейрофизиологическое

исследование : специальность 3.1.24. «Неврология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Спектор Екатерина Дмитриевна ; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» - Москва, 2024.- 125 с.

29. Периодические движения конечностей во сне и прогрессирование церебральной микроангиопатии: проспективное когортное исследование / Е.Д. Спектор, Н.Н. Коберская, Е.В. Шашкова, М.Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – №5-2. С. 69–75.

30. Spektor, E. D. Periodic Limb Movements during Sleep and the Clinical-Morphological Signs of Cerebral Microangiopathy / E.D. Spektor, M.G. Poluektov // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2022. – Vol. 52. – P. 326–329.

31. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group / M. Zucconi, R. Ferri, R. Allen, [et al.] // Sleep Medicine. – 2006. – Vol. 7. – № 2. – P. 175–183.

32. Do periodic arm movements during sleep exist in healthy subjects? A polysomnographic study / D. Gabelia, T. Mitterling, B. Hogl, [et al.] // Sleep Medicine. – 2014. – Vol. 15. – № 9. – P. 1150–1154.

33. Restless legs syndrome: an historical note. / G. Coccagna, R. Vetrugno, C. Lombardi, [et al.] // Sleep Medicine. – 2004. – Vol. 5. – P. 279–283.

34. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm / M. H. Silber, M.J. Buchfuhrer, C.J. Early, [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2021. – Vol. 96. – № 7. – P. 1921–1937.

35. Restless legs syndrome: Prevalence and impact in children and adolescents - The peds REST study / D. Picchietti, R.P. Allen, A.S. Walters, [et al.] // Pediatrics. – 2007. – Vol. 120. – № 2. – P. 253–266.

36. Gonzalez-Latapi, P. Update on Restless Legs Syndrome: from Mechanisms to Treatment / P. Gonzalez-Latapi, R. Malkani // Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2019. – Vol. 19. – № 8. – P. 1–12.

37. Restless legs syndrome associated with major diseases / C. Trenkwalder, R. Allen, B. Hogl, [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 86. – № 14. – P. 1336–1343.
38. Durgin, T. The humanistic and economic burden of restless legs syndrome / T. Durgin, E.A. Witt, J. Fishman // *PLoS One. Public Library of Science*. – 2015. Vol. 10. – № 10. – P. e0140632.
39. Левин, О.С. Синдром беспокойных ног / О. С. Левин // *Земский Врач*. – 2010. – № 4. – С. 11–16.
40. Артемьев, Д. В. Синдром беспокойных ног / Д. В. Артемьев, А. В. Обухова // *Нервные болезни*. – 2013. – Т. 3. – С. 2–8.
41. Akpinar, S. Treatment of Restless Legs Syndrome With Levodopa Plus Benserazide / S. Akpinar // *Archives of neurology*. – 1982. – Vol. 39. – № 11. – P. 739–739.
42. Allen, R. P. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa / R. P. Allen, C. J. Earley // *Sleep*. – 1996. – Vol. 19 – № 3. – P. 205–213.
43. Абрамовских, Л.Э. Клиническая характеристика и дифференцированная терапия различных форм синдрома беспокойных ног : специальность 14.01.11. «Нервные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Абрамовских Лэйла Эхтибаровна ; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» - Новосибирск, 2018.- 111 с.
44. Byrne, R. Restless legs syndrome: Diagnosis and review of management options / R. Byrne, S. Sinha, K.R. Chaudhuri // *Neuropsychiatric Disorders and Treatment*. – 2006. – Vol. 2 – № 2. – P. 155–164.
45. Validation of the Augmentation Severity Rating Scale (ASRS): A multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome / D. Garcia-Borreguero, R. Kohnen, B. Hogl, [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2007. – Vol. 8. – № 5. – P. 455–463.
46. Immobilization Tests and Periodic Leg Movements in Sleep for the Diagnosis of Restless Leg Syndrome. / J. Montplaisir, S. Boucher, A. Nicholas, [et al.] // *Movement Disorders*. – 1998. – Vol. 13. – № 2. – P. 324–329.

47. Российское общество сомнологов : сайт : некоммерч. интернет-версия. - URL: <https://rossleep.ru/wp-content/uploads/2023/07/proekt-klinicheskij-rekomendaczij-po-lecheniyu-sindroma-bespokojnyh-nog.docx> (дата обращения: 14.10.2024)
48. Validation of the Multiple Suggested Immobilization Test: A Test for the Assessment of Severity of Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). / D. Garcia-Borreguero, R. Kohnen, L. Boothbay, [et al.] // Sleep. – 2013. – Vol. 36 – №7 – P. 1101-1109.
49. Restless legs syndrome: Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health / R.P. Allen, D. Picchietti, W.A. Hening, [et al.] // Sleep Medicine. – 2003. – Vol. 4. – № 2. – P. 101–119.
50. Incidence of augmentation in primary restless legs syndrome patients may not be that high: Evidence from a systematic review and meta-analysis / G.J. Liu, L. Wu, S. L. Wang, [et al.] // Medicine (United States). – 2016. – Vol. 95. – № 2. – P. 1–11.
51. Allen, R.P. Comparison of Pregabalin with Pramipexole for Restless Legs Syndrome / R.P. Allen, C. Chen, D. Garcia-Borreguero // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 370. – № 7. – P. 621–631.
52. Toro, B.E.C. New treatment options for the management of restless leg syndrome / B.E.C. Toro // Journal of Neuroscience Nursing. – 2014. – Vol. 46. – № 4. – P. 227–232.
53. Associations of anxiety and depression with restless leg syndrome: a systematic review and meta-analysis / T. An, H. Sun, L. Yuan, [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1–13.
54. Sowers, J. R. Circadian variation in plasma dopamine levels in man / J. R. Sowers, N. Vlachakis // Journal of Endocrinological Investigation: Official Journal of the Italian Society of Endocrinology. – 1984. – Vol. 7. – № 4. – P. 341–345.
55. Dynamical analysis of the effects of circadian clock on the neurotransmitter dopamine / Y. Li, Z. Zhao, Y.-y. Tan, [et al.] // Mathematical Bioscience and Engineering. – 2023. – Vol. 20. – № 9. – P. 16663–16677.
56. Dopamine D2 receptor desensitization by dopamine or corticotropin releasing factor in ventral tegmental area neurons is associated with increased glutamate release / S.

- Nimitvilai, M. Herman, C. You, [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2014. – Vol. 28. – P. 28-40.
57. Neurons of the dopaminergic/calcitonin gene-related peptide A11 cell group modulate neuronal firing in the trigeminocervical complex: An electrophysiological and immunohistochemical study / A.R. Charbit, S. Akerman, P.R. Holland, [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2009. – Vol. 29. – № 40. – P. 12532–12541.
58. Origin and termination of the diencephalo-spinal dopamine system in the rat / G. Skagerberg, A. Bjorklund, O. Lindvall, [et al.] // *Brain Research Bulletin*. – 1982. – Vol. 9. – № 1–6. – P. 237–244.
59. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis / B. Schormair, C. Zhao, S. Bell, [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2017. – Vol. 16. – № 11. – P. 898–907.
60. Genetics of restless legs syndrome: An update / F.J. Jimenez-Jimenez, H. Alonso-Navarro, E. Garcia-Martin, [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2017. – Vol. 39. – P. 108–121.
61. Paulus, W. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome / W. Paulus, C. Trenkwalder // *Lancet Neurology*. – 2006. – Vol. 5. – № 10. – P. 878–886.
62. Exploring the causes of augmentation in restless legs syndrome / P. Zeng, T. Wang, L. Zhang, [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1–7.
63. Desensitization of G protein-coupled receptors and neuronal functions / R.R. Gainetdinov, R.T. Premont, L.M. Bohn, [et al.] // *Annual Review of Neuroscience*. – 2004. – Vol. 27. – P. 107–144.
64. Trenkwalder C., Paulus W. Pharmacological treatments of augmentation in restless legs syndrome patients / C. Trenkwalder, W. Paulus // *Advances in Pharmacology*. – 2019. – Vol. 84. – P. 255–265.
65. Dinkins, M.-L. Long-term treatment with dopamine D3 receptor agonists induces a behavioral switch that can be rescued by blocking the dopamine D1 receptor / M.-L. Dinkins, P. Lallemand, S. Clemens // *Sleep Medicine*. – 2017. – Vol. 40. – P. 47–52.

66. Clemens, S. D3 and D1 receptors: The Yin and Yang in the treatment of restless legs syndrome with dopaminergics / S. Clemens, I. Ghorayeb // *Advances in Pharmacology*. – 2019. – Vol. 84. – P. 79–100.
67. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: Evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: A report from the International Restless Legs Syndrome Study Group / D. Garcia-Borreguero, R. Kohnen, M.H. Silber, [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2013. – Vol. 14. – № 7. – P. 675–684.
68. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome / C. Trenkwalder, R. Allen, B. Hogl, [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2018. – Vol. 17. – № 11. – P. 994–1005.
69. Comella, C.L. Treatment of Restless Legs Syndrome / C.L. Comella // *Neurotherapeutics*. – 2014. – Vol. 11. – № 1. – P. 177–187.
70. A Randomized, Placebo-Controlled Crossover Study with Dipyrindamole for Restless Legs Syndrome / D. Garcia-Borreguero, C. Garcia-Malo, J. J. Granzio, [et al.] // *Movement Disorders*. – 2021. – Vol. 36. – № 10. – P. 2387–2392.
71. Treatment of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder. – URL: <https://aasm.org/aasm-invites-public-comment-on-draft-guideline-for-the-treatment-of-restless-legs-syndrome-and-periodic-limb-movement-disorder> (date accessed: 14.10.2024). – Text : electronic.
72. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension / C. Trenkwalder, H. Benes, L. Grote, [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2013. – Vol. 12. – № 12. – P. 1141–1150.
73. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome / J. Horiguchi, M. Hornyak, U. Voderholzer, [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2003. – Vol. 4. – № 2. – P. 121–132.
74. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Test for Dementia. – URL: <https://www.verywellhealth.com/alzheimers-and-montreal-cognitive-assessment-moca-98617> (date accessed: 14.10.2024). – Text : electronic.

75. Левин, О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. / О.С. Левин ; – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 184 с.: ISBN 948-5-98322-856-6.
76. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties / A. T. Beck, N. Epstein, G. Brown, [et al.] // Journal of Consulting and Clinical Psychology. – 1988. – Vol. 56. – №6. – P. 893-897.
77. Beck, A. T. An Inventory for Measuring Depression / A. T. Beck // Archives of general psychiatry. – 1961. – Vol. 4. – №. 6. – P. 561-571.
78. Ware Jr., J.E. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. / J.E. Ware Jr., C.D. Sherbourne // Medical Care. – 1992. – Vol. 30. – №6. – P. 473-483.
79. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research / C. H. Bastien, A. Vallieres, C.M. Morin, [et al.] // Sleep Medicine. – 2001. – Vol. 2. – P. 297–307.
80. Пчелина, П.В. Изучение возможностей неспецифических методов лечения при хронической инсомнии : специальность 14.01.11 «Нервные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Пчелина Полина Валерьевна ; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» - Москва, 2018.- 134 с.
81. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. / C. L. Tomlinson, R. Stowe, S. Patel, [et al.] // Movement Disorders. – 2010. – Vol. 25 – №15 – P. 2649–2653.
82. Trotti, L.M. Iron for the treatment of restless legs syndrome / L.M. Trotti, L.A. Becker // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – Vol. 2019. – № 1. – P. 1–45.
83. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary / M. Hirshkowitz, K. Whiton, S.M. Albert, [et al.] // Sleep Health. – 2015. – Vol. 1. – № 1. – P. 40–43.
84. Painful restless legs syndrome / E. G. Karroum, J. L. Golmard, S. Leu-Semenescu, [et al.] // Clinical Journal of Pain. – 2015. – Vol. 31. –№ 5. – P. 459–466.

85. Karroum, E.G. Painful Willis-Ekbom disease: Unbearable and distinct form of restless legs? / E.G. Karroum // *Scandinavian Journal of Pain*. – 2019. – Vol. 19. – № 3. – P. 429–431.
86. Prevalence and clinical characteristics of patients with restless legs syndrome with painful symptoms / Y.W. Cho, M.L. Song, C.J. Early, [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2015. – Vol. 16. – № 6. – P. 775–778.
87. Spinal dopaminergic projections control the transition to pathological pain plasticity via a D1/D5-mediated mechanism / J.Y.V. Kim, D.V. Tillu, T.L. Quinn, [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2015. – Vol. 35. – № 16. – P. 6307–6317.
88. Altered functional connectivity of cerebellar dentate nucleus in peak-dose dyskinesia in Parkinson's disease / H. Zhang, L. Wang, C. Gan, [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2022. – Vol. 14. – P. 1–12.
89. Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease: Pathogenesis and Emerging Treatment Strategies / D .K. Kwon, M. Kwatra, J. Wang, [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11. – №23. – P. 1–26.
90. Клинико-нейрофизиологическая характеристика феномена аугментации при синдроме беспокойных ног / Н.А. Горбачев, А.В. Обухова, Л.А. Феденева, М.Г. Полуэктов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2024. – Т. 16. – №3. – С. 19–25.
91. Short-term attention and verbal fluency is decreased in restless legs syndrome patients / S. Fulda, M. E. Beiting, S. Reppermund, [et al.] // *Movement Disorders*. – 2010. – Vol. 25. – № 15. – P. 2641–2648.
92. Restless legs syndrome in a group of patients with Alzheimer's disease / G. Talarico, M. Canevelli, G. Tosto, [et al.] // *American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias*. – 2013. – Vol. 28. – № 2. – P. 165–170.
93. Restless Legs Syndrome Prevalence and Clinical Correlates Among Psychiatric Inpatients: A Multicenter Study / F.C Weber, H. Danker-Hopfe, E. Dogan-Sander, [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1–15.
94. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: A multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients / B.

- Guarnieri, F. Adorni, M. Musicco, [et al.] // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2012. – Vol. 33. – № 1. – P. 50–58.
95. A study on the prevalence of RLS in OSA and the consequences of co-occurrence / D. A. Gothi, R. Kumar, A. Shweta, [et al.] // *Lung India*. – 2023. – Vol. 40. – № 4. – P. 321–326.
96. Excessive daytime sleepiness in idiopathic restless legs syndrome: Characteristics and evolution under dopaminergic treatment / U. Kallweit, M. M. Siccoli, R. Poryazova, [et al.] // *European Neurology*. – 2009. – Vol. 62. – № 3. – P. 176–179.
97. Sudden onset of sleep and dopaminergic therapy in patients with restless legs syndrome / J. C. Moller, Y. Korner, W. Cassel, [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2006. – Vol. 7. – № 4. – P. 333–339.
98. Bassetti, C. Pergolide-associated “sleep attacks” in a patient with restless legs syndrome / C. Bassetti // *Sleep Medicine*. – 2002. – Vol. 3. – № 3. – P. 275–277.
99. Горбачев, Н.А. Эффективность трансвертебральной электрической стимуляции и пневматической компрессии при синдроме беспокойных ног и феномене аугментации / Н.А. Горбачев, А.В. Обухова, М.Г. Полуэктов // *Фармакология & Фармакотерапия*. – 2024. – №2. – С.78–82.
100. Circadian changes in cortical excitability in restless legs syndrome / A. Gunduz, N. U. Adatepe, M. E. Kiziltan, [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2012. – Vol. 316. – № 1–2. – P. 122–125.
101. Harrison, E.G. Novel exercises for Restless Legs syndrome: A randomized, controlled trial / E.G. Harrison, J.L. Keating, P. Morgan // *Journal of the American Board of Family Medicine*. – 2018. – Vol. 31. – № 5. – P. 783–794.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. ШКАЛА ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА БЕСПОКОЙНЫХ НОГ

Шкала тяжести СБН Международной группы по изучению СБН (оригинальное название - International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome).

1. В целом, как бы Вы оценили дискомфорт в руках или ногах, обусловленный проявлениями СБН?

- (4) Очень сильный
- (3) Сильный
- (2) Умеренный
- (1) Слабый
- (0) Дискомфорт отсутствует

2. В целом, как бы Вы оценили необходимость двигаться, обусловленную проявлениями СБН?

- (4) Очень сильная
- (3) Сильная
- (2) Умеренная
- (1) Слабая
- (0) Такой необходимости нет

3. В целом, насколько при движениях уменьшается дискомфорт в руках или ногах?

- (4) Нет облегчения
- (3) Легкое облегчение
- (2) Умеренное облегчение
- (1) Полное или практически полное облегчение
- (0) Симптомы СБН отсутствуют, и вопрос не имеет отношения ко мне

4. В целом, насколько тяжелым является нарушение сна, обусловленное проявлениями СБН?

- (4) Очень тяжелое
- (3) Тяжелое
- (2) Умеренное
- (1) Легкое
- (0) Сон не нарушен

5. Насколько сильными являются усталость или сонливость, обусловленные проявлениями СБН?

- (4) Очень сильными
- (3) Сильными
- (2) Умеренными
- (1) Слабыми
- (0) Усталости или сонливости нет

6. Как бы Вы оценили тяжесть СБН в целом?

- (4) Очень тяжелая
- (3) Тяжелая
- (2) Умеренная
- (1) Легкая
- (0) СБН отсутствует

7. Как часто у Вас возникают проявления СБН?

- (4) От 6 до 7 дней в неделю
- (3) От 4 до 5 дней в неделю
- (2) От 2 до 3 дней в неделю
- (1) 1 день в неделю или реже
- (0) Не возникают

8. Если у Вас отмечаются симптомы СБН, то какова их длительность в среднем в течение дня?

- (4) 8 и более часов в сутки
- (3) От 3 до 8 часов в сутки
- (2) От 1 до 3 часов в сутки
- (1) Менее 1 часа в сутки
- (0) Симптомов СБН нет

9. В целом, насколько сильным является влияние проявлений СБН на вашу способность выполнять ежедневные дела, относящиеся к семейным, домашним, социальным, учебным или рабочим обязанностям?

- (4) Очень сильным
- (3) Сильным
- (2) Умеренным
- (1) Слабым
- (0) СБН не оказывает влияния на мою повседневную активность

10. Насколько выраженным является расстройство настроения, обусловленное проявлениями СБН, например, агрессивность, депрессия, подавленность, беспокойство или раздражительность?

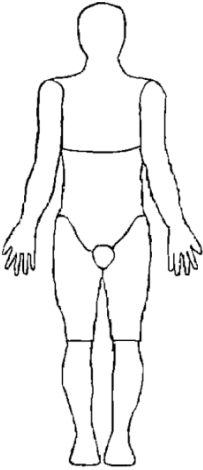
- (4) Очень выраженным
- (3) Выраженным
- (2) Умеренно выраженным
- (1) Слабо выраженным
- (0) СБН не оказывает влияния на мое настроение

Ключ (интерпретация): Каждый вопрос оценивается по 5-балльной системе (от 0 до 4 баллов). После подсчета суммы баллов оценивают степень тяжести заболевания: 1-10 баллов – легкая степень; 11-20 баллов – умеренная степень; 21-30 баллов – тяжелая степень; 31-40 баллов – очень тяжелая степень.

Пояснения: Шкала позволяет оценить выраженность субъективных ощущений и проявлений, связанных с синдромом беспокойных ног.

Инструкция: Исследователь задает пациенту нижеприведенные вопросы. Исследователь читает вопрос, объясняет его, помогает пациенту в поиске ответа и помечает тот вопрос, который выбрал пациент.						
Вопрос №1	За последнюю неделю, во сколько <u>обычно</u> начинается синдром беспокойных ног?					
	Пожалуйста, напишите справа время, когда обычно начинается синдром беспокойных ног? (например, 22:45)				_ _ ЧЧ _ _ ММ	
Вопрос №2	За последнюю неделю, когда Вы сидите или отдыхаете (например, при просмотре телевизора) как скоро после этого начинается синдром беспокойных ног? Пожалуйста, отметьте то время суток, когда синдром беспокойных ног может начаться? (до 12:00, с 12:00 до 15:00, с 15:00 до 18:00, после 18:00 перед приемом препаратов от синдрома беспокойных ног).					
2a	Когда сидите (отдыхаете) до 12:00 Ваши симптомы обычно начинаются...					
2b	Когда сидите (отдыхаете) с 12:00 до 15:00 Ваши симптомы обычно начинаются...					
2c	Когда сидите (отдыхаете) с 15:00 до 18:00 Ваши симптомы обычно начинаются...					
2d	Когда сидите (отдыхаете) после 18:00 перед приемом препаратов от синдрома беспокойных ног Ваши симптомы обычно начинаются...					
	2a	2б	2в	2г		
	☐	☐	☐	☐	0 =	Спустя длительное время или не начинаются
	☐	☐	☐	☐	1 =	Спустя примерно 1 час
	☐	☐	☐	☐	2 =	Спустя примерно 30 минут
	☐	☐	☐	☐	3 =	Спустя несколько минут
	☐	☐	☐	☐	4 =	Сразу (почти сразу)
	☐	☐	☐	☐	-9 =	Не сидели (отдыхали) за последнюю неделю
Вопрос №3	За последнюю неделю, в каких частях Вашего тела возникал дискомфорт или двигательное беспокойство?					

Продолжение Таблицы Б.1

		Пожалуйста, дайте пациенту возможность заштриховать части тела, где возникает дискомфорт или двигательное беспокойство и отметьте количество баллов (от 0 до 8): <i>За каждую выделенную часть присваивается 1 балл:</i> • голень + стопа – левая/правая • бедро – левая/правая • руки + кисти (ладони) – левая/правая • низ туловища • верх туловища + голова Балл = __/8 баллов
--	---	--

© European Restless Legs Syndrome Study Group - EURLSSG e.V. 2010

Version 1.0 / 06. November 2008

Интерпретация результатов: ≥ 26 баллов – норма, 18-25 баллов – легкие когнитивные нарушения, 10-17 баллов – умеренные когнитивные нарушения, < 10 баллов – тяжелые когнитивные нарушения (деменция).

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ИНДЕКС ТЯЖЕСТИ ИНСОМНИИ

ФИО: _____

Дата: _____

В каждом пункте обведите цифру, которая наиболее соответствует Вашему ответу.

ТАБЛИЦА Г.1 – Проблема с засыпанием, прерывистого сна и раннего утреннего пробуждения с указанием степени тяжести

Проблема со сном	Нет	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
1. Проблема с засыпанием	0	1	2	3	4
2. Проблема прерывистого сна	0	1	2	3	4
3. Проблема слишком раннего утреннего пробуждения	0	1	2	3	4

Пожалуйста, оцените Ваши ТЕКУЩИЕ (то есть, за прошедшие 2 недели) проблемы со сном:

4. Насколько Вы УДОВЛЕТВОРЕННЫ (или не удовлетворены) процессом своего сна?

- 0 - Очень удовлетворён
- 1 - Удовлетворён
- 2 - Относительно удовлетворён
- 3 - Не удовлетворён
- 4 - Очень неудовлетворён

5. Насколько, как Вам кажется, ЗАМЕТНЫ окружающим Ваши проблемы со сном в плане нарушения качества Вашей жизни?

- 0 - Совсем не заметны
- 1 - Чуть
- 2 - Немного

3 - Сильно

4- Очень сильно заметны

6. В какой степени Вас БЕСПОКОЯТ (заботят) текущие проблемы со сном?

0 - Совсем не беспокоят

1 - Чуть

2 - Немного

3 - Сильно

4 - Очень сильно беспокоят

7. В какой степени, по Вашему, Ваши проблемы со сном МЕШАЮТ Вашему повседневному функционированию (сказываются, например, в виде дневной усталости, на способности выполнять рабочие /ежедневные обязанности, концентрации, памяти, настроении и т.д.) В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ?

0 - Совсем не мешают

1 - Чуть

2 - Немного

3 - Сильно

4 - Очень сильно мешают

Интерпретация результатов: 0-7 баллов в сумме – норма; 8-14 – легкие нарушения сна; 15-21 – умеренные; 22-28 – выраженные