

На правах рукописи

Абрамовских Лейла Эhtiбаровна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ
ТЕРАПИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ СИНДРОМА БЕСПОКОЙНЫХ НОГ**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Пилипенко Павел Иванович

Официальные оппоненты:

Катунина Елена Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российской национальной исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики лечебного факультета, профессор кафедры

Федорова Наталия Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского)

Защита состоится « ____ » _____ 2019 г. в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.07 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д 208.040.07
доктор медицинских наук, профессор

Дамулин Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Синдром беспокойных ног (СБН) относится к категории заболеваний экстрапирамидной нервной системы и становится все более актуальной проблемой современной медицины. Синдром беспокойных ног – это сенсомоторное расстройство, характеризующееся неприятными или болевыми ощущениями, которые проявляются чаще в нижних конечностях, иногда в руках и других частях тела, и возникают в покое, в вечернее или ночное время, но облегчаются при движении.

В соответствии с данными эпидемиологических исследований, от 2 до 25 % населения в разных регионах мира страдают СБН (Allen R. P., 2011). Это достаточно распространенная, но редко диагностируемая патология.

СБН является хроническим навязчивым состоянием, приводящим к нарушению качества жизни человека (Hening W. A., 2007, Molnar M. Z., 2016). Это происходит вследствие развития физических, психологических, социальных осложнений СБН. Для снижения риска их возникновения необходимо вовремя диагностировать и быстро назначать эффективную фармакотерапию СБН. СБН может привести к депрессивному расстройству. Кроме того, пациенты с СБН часто предъявляют жалобы на нарушения сна, усталость, снижение концентрации внимания и психомоторное возбуждение (Picchietti D., 2005). Во многих исследованиях выявлено, что нарушения сна являются ключевым и часто самым проблемным симптомом СБН (Walker S., 1995, Chen S., 2016). Инсомния является фактором риска для возникновения депрессивного расстройства (Jaussent I, 2011). Наличие у пациента СБН инсомнии и депрессивного расстройства приводит к повышению риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, которые также могут усиливать проявления депрессии у пожилых лиц (Alexopoulos G. S., 2006, Winkelman J. W., 2008). При СБН чаще, чем в популяции развивается инсульт мозга (Molnar M. Z., 2015, Schlesinger I., 2015).

Следует отметить, что для лечения СБН используют в основном репозиционированные препараты которые не прошли клинических испытаний и не имеют доказательной базы для лечения СБН. Отсутствуют данные по эффективности, предпочтительности выбора лекарственного препарата в зависимости от формы синдрома беспокойных ног. Не учитываются коморбидные состояния пациентов пожилого возраста при лечении этими препаратами, которые могут вызывать когнитивную дисфункцию, постуральную неустойчивость, постуральную гипотензию, головокружение, и не исключают риск возникновения аугментации.

Таким образом, изучение течения различных форм СБН и дифференцированного подхода в лечении этой патологии является актуальным.

Степень разработанности темы диссертации

Чаще всего в публикациях представлена обзорная информация о СБН. Рассматриваются основные клинические проявления, этиопатогенез, диагностика и лечение СБН, тем не менее, необходимо стандартизировать ряд терминов и определений по данной патологии. Международная группа по исследованию СБН разработала критерии диагностики данного заболевания (Allen R. P., 2001, 2014). Однако стоит отметить, что исследований по дифференцированному подходу к лечению СБН, в зависимости от его формы, нет. Как правило, изучалась эффективность препарата при какой-то одной форме СБН, в большинстве исследований – при первичной форме, а в части работ – без акцента на форму СБН. Все это свидетельствует о том, что интересующие нас вопросы остаются малоизученными. В современной медицине много внимания уделяется персонализированному подходу к пациенту, этим и определяется актуальность нашего исследования, позволяющего найти индивидуальные подходы в диагностике и лечении СБН.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения синдрома беспокойных ног, используя прецизионные методы диагностики и дифференцированную терапию данной патологии.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-нейрофизиологические характеристики пациентов с синдромом беспокойных ног.
2. Определить на основании этиологических, клинических, нейрофизиологических критериев формы синдрома беспокойных ног для последующего проведения дифференцированной терапии.
3. Определить влияние синдрома беспокойных ног на качество жизни пациентов и развитие депрессивного расстройства.
4. Определить наиболее эффективные препараты для лечения различных форм синдрома беспокойных ног и модифицировать алгоритм лечения.

Научная новизна исследования

Впервые были изучены фармакологические ответы пациентов с разными формами СБН на использование назначенного препарата. На основании чего проведена сравнительная характеристика эффективности того или иного лекарственного средства и, соответственно, определены наиболее эффективные препараты по воздействию на симптоматику определенной формы СБН.

Прамипексол и леводопа + бенсеразид при лечении пациентов при всех формах СБН показали большую эффективность в сравнении с другими назначенными препаратами. При спорадической форме СБН отмечена эффективность прамипексола, леводопа + бенсеразид, клоназепам. При семейной и вторичной форме, в нашем исследовании это нейропатическая форма СБН, выявлена эффективность леводопа + бенсеразид, прамипексола, лоразепам и трамадола. При назначении пациентам препаратов баклосан и тразодона отмечено отсутствие эффективности при всех формах синдрома. Была изучена скорость прогрессирования различных форм СБН. Представлены клинические инициальные характеристики для каждой формы СБН. Изучено влияние длительности течения СБН на его клиническую картину.

Теоретическая и практическая значимость

Практическая ценность полученных результатов состоит в том, что они

могут быть использованы терапевтами, неврологами для определения формы СБН и лечения данных пациентов. Установленные клинические и электрофизиологические характеристики позволяют определить у пациентов нейропатическую форму СБН. Полученные результаты оценки эффективности исследуемых препаратов в лечении СБН дают возможность практическим врачам назначать наиболее эффективные препараты в зависимости от диагностируемой у пациента формы СБН. Это повысит качество оказания медицинской помощи данной группе больных.

Методология и методы исследования

Исследовательская работа основана на методах: клиническом, электрофизиологическом, анамнестическом, неврологического осмотра. Применен метод беседы, анкетный метод, когда пациент заполнял дневник сна, опросник SF 36 для определения качества жизни, опросник для определения депрессивного расстройства CES-D, опросники для определения тяжести СБН, опросник для определения нами эффективности лекарственного препарата. Также применялись стандартные статистические методы, современная компьютерная программа IBM SPSS Statistics 22.0 для статистической обработки полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Предложен алгоритм диагностики и лечения синдрома беспокойных ног, который способствует повышению эффективности лечения.
2. Определение формы синдрома беспокойных ног обуславливают индивидуализированный подход к выбору терапии, что повышает эффективность лечения пациентов с данной патологией.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным количеством пациентов и формированием двух групп, внутри которых проводилось сравнение между различными формами СБН, сформированных из 139 человек, страдающих данной патологией, из которых 67 человек – пациенты с семейной формой

СБН, 46 пациентов со спорадической формой СБН и 26 пациентов с нейропатической формой СБН. Формирование групп происходило с использованием инструментальных методов и данных клинических характеристик. В первой группе проведен сравнительный анализ по эффективности препаратов на основании фармакологических ответов пациентов с семейной формой и со спорадической формой СБН. Во второй группе проводилось аналогичное сравнение фармакологических ответов пациентов с нейропатической (вторичной) формой СБН и пациентов со спорадической формой. Клиническое исследование является проспективным, перекрестным, рандомизированным по оценке эффективности препаратов у пациентов с разными формами СБН. Последовательность применения препаратов у каждого больного определялась случайным образом. В исследовании применялась современная компьютерная программа IBM SPSS Statistics 22.0 для статистической обработки полученных данных. Объем выборки просчитан, использована формула определения необходимого объема наблюдений, с учетом заданного доверительного интервала.

Апробация результатов

Основные положения диссертационной работы изложены и обсуждены на межрегиональной конференции «Спорные вопросы неврологии» (Новосибирск, 2016).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные вопросы неврологии и психиатрии» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Изучение эпидемиологии, патогенеза, особенностей клинической картины дегенеративных заболеваний нервной системы, сопровождающихся когнитивными нарушениями у жителей

сибирского региона и разработка методов их профилактики, диагностики и лечения», номер государственной регистрации 114103040057.

Личный вклад автора

Весь материал исследований собран, обработан и проанализирован лично автором. Самостоятельно осуществлялись: осмотр пациентов, объективное обследование, сбор клинического материала, анализ полученных результатов, изучение соответствующей литературы, подготовка докладов и публикаций по теме диссертации. Работа выполнена на кафедре клинической неврологии и нейрогериатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий кафедрой – д. м. н., профессор П. И. Пилипенко).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности: 14.01.11 – нервные болезни, а именно пункту 1 – «Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы», пункту 5 – «Заболевания периферической нервной системы»; пункту 12 – «Неврология нарушений сна и бодрствования» и пункту 15 – «Неврология болевых синдромов».

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Список литературы представлен 192 источниками, из которых 168 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 22 таблиц и 2 рисунков.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней

доктора и кандидата наук, 2 статьи в монографии и 1 методические рекомендации для врачей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Отбор пациентов производился в условиях Новосибирского областного специализированного научно-практического неврологического центра Городского Бюджетного Учреждения Здравоохранения Новосибирской области Городской Клинической Больницы №34 города Новосибирска с 2011 по 2016 год. Все пациенты, вошедшие в исследование, имели верифицированную компенсированную соматическую патологию и соответствовали современным критериям диагностики, установленным Международной исследовательской группой по синдрому беспокойных ног (Левин О. С., 2015, Allen R. P., 2014). *Критерии невключения:* наличие железодефицитной анемии; прием препаратов, провоцирующих СБН, а именно трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина, бета-блокаторы, наличие декомпенсированной соматической, неврологической патологии. Для сравнения характеристик клинической картины, анамнеза болезни и оценки фармакологических ответов на лекарственные препараты у всех пациентов, были определены формы СБН в соответствии с критериями ее классификации (Perminder Sachdev, 1995).

Классификация СБН: 1) первичный (идиопатический) СБН подразделяется на семейную и спорадическую формы; 2) вторичный (симптоматический).

Обследовано 139 пациентов, 76 (53,7 %) женщин и 63 (45,3 %) мужчин. Средний возраст пациентов во время оценки анамнестических, клинических и инструментальных данных составил 63 года, V_{max} составил 87 лет, V_{min} составил 33 года. Для сравнения характеристик клинической картины, анамнеза болезни и оценки фармакологических ответов на лекарственные препараты у всех пациентов, участвующих в обследовании, были определены формы СБН:

семейная, спорадическая и вторичная (нейропатическая). Определение формы СБН основывалось на клинико-нейрофизиологических данных, полученных в ходе обследования.

Критерии включения для семейной формы:

- наличие положительного субъективного семейного анамнеза, а именно, со слов пациента, родственников первой и/или второй линии родства (родители, дети, братья, сестры, бабушки, дедушки, тети, дяди) отмечали у себя схожие клинические проявления, такие как необходимость двигать ногами, связанная с появлением болей или неприятных ощущений в ногах, которые возникали в покое, в вечернее время и облегчались во время физической активности и приводили к нарушениям сна.

Критерии невключения для семейной формы:

- наличие признаков нейропатии при электронейромиографическом исследовании большеберцового и икроножного нервов;

Критерии включения для спорадической формы:

- отсутствие соматической, неврологической патологии, приводящей к СБН.

Критерии невключения для спорадической формы:

- наличие признаков нейропатии при электронейромиографическом исследовании большеберцового и икроножного нервов;

- наличие положительного семейного субъективного анамнеза, а именно, со слов пациента, родственники первой и/или второй линии родства (родители, дети, братья, сестры, бабушки, дедушки, тети, дяди) отмечали у себя схожие клинические проявления, такие как необходимость двигать ногами, связанная с появлением болей или неприятных ощущений в ногах, которые возникали в покое, в вечернее время и облегчались во время физической активности и приводили к нарушениям сна.

Критерии включения для нейропатической формы:

- наличие нейропатии, как бессимптомной, так и симптоматической в соответствии с классификацией Bowker J. 2001 года, возникающей вследствие

любой компенсированной патологии. Латентная нейропатия, когда имеются изменения только при электронейрофизиологическом обследовании периферических нервов. Симптоматическая нейропатия, когда присутствуют у пациента как негативные или позитивные нарушения чувствительности: гипестезия или гипалгезия, гиперпатия, аллодиния; нарушения глубокой чувствительности; моторные нарушения, приводящие к периферическим парезам, начиная с дистальных отделов; гипотрофия, вегетативные симптомы, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, так и изменения при электронейрофизиологическом обследовании периферических нервов;

- электронейромиографические признаки нейропатии большеберцового и икроножного нервов: снижении скорости распространения нервного импульса по двигательным и чувствительным волокнам меньше 40 м/с.

Критерии невключения для нейропатической формы:

- наличие положительного субъективного анамнеза, а именно, со слов пациента, родственники первой и/или второй линии родства (родители, дети, братья, сестры, бабушки, дедушки, тети, дяди) отмечали у себя схожие клинические проявления, такие как необходимость двигать ногами, связанная с появлением болей или неприятных ощущений в ногах, которые возникали в покое, в вечернее время и облегчались во время физической активности и приводили к нарушениям сна.

Выполнение работы одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №77 от 01 октября 2015 года).

Методы исследования

В работе были использованы клинические и инструментальные методы исследования.

Сбор анамнеза: внимание уделялось жалобам больных. Уточнялось, в какой области ног дебютировал СБН. Выяснялось, ощущение беспокойства в ногах одностороннее (в одной ноге) либо двустороннее. Возникает ли данное только в ногах, либо оно проявляется в руках или других частях тела; имеются

линепроизвольные движения ног во время бодрствования и возраст пациента, когда они впервые появились. Уточнялся суточный цикл возникновения данных проявлений, и определялось наличие положительного семейного анамнеза среди родственников первой линии. Для получения объективной и полной картины, учитывался и регистрировался средний возраст пациентов с впервые возникшими симптомами СБН и с проявлением их в дневное или ночное время. Определялось количество пациентов, у которых симптомы СБН прогрессировали в течение одного года, до появления их в ночное время. В итоге, оценивались время и темп прогрессирования СБН у пациентов внутри групп сравнения, сформированных нами в ходе исследования.

Осуществлялся неврологический осмотр пациентов, при котором особое внимание уделялось оценке чувствительности и рефлекторно-двигательным нарушениям.

Для оценки качества сна у пациентов СБН, мы опирались на данные, полученные из результатов полисомнографии и субъективных характеристик сна, зарегистрированных пациентом в дневник сна. У 36 пациентов (25,9 %) была проведена полисомнография. Другие пациенты не имели возможности пройти исследование полисомнография по причине личной, финансовой и графика работы.

Стимуляционная электронейромиография 139 пациентам (100 %) проводилась в электронейрофизиологической лаборатории НУЗ Дорожной клинической больницы города Новосибирска. Исследование выполнялось врачом нейрофизиологом по классической методике на аппарате Viking IV (Nicolet, US). Определяли и анализировали скорости проведения импульса (возбуждения) по моторным и сенсорным волокнам нервов нижних конечностей, большеберцового (n. Tibialis) и икроножного (n. suralis).

После анализа всех клинико-инструментальных данных пациентов и определения у них формы СБН в соответствии с параметрами включения, мы создали две группы. Первая группа состояла из пациентов с семейной и спорадической формами. Мы проводили сравнение клинических

характеристик, данных инструментальных методов исследования и данных, полученных при оценке эффективности принимаемых в ходе исследования препаратов между пациентами с семейной и спорадической формами. Вторая группа состояла из пациентов с вторичной (нейропатической) и спорадической формами, где также происходило сравнение полученных данных между двумя указанными формами.

Таким образом, в нашем исследовании мы проводим сравнение клинических характеристик, данных инструментального обследования и эффективности принимаемых препаратов между семейной и спорадической формами, а также вторичной (нейропатической) и спорадической формами.

У 100 % пациентов проводилась оценка тяжести СБН с использованием шкалы оценки тяжести СБН Джона Хопкинса (Johns Hopkins Restless Legs Severity Scale (JHRLSS)) и шкалы, утвержденной международной группой по исследованию СБН (Restless Legs Syndrome Rating Scale (IRLS)). Далее, 100 % пациентам было предложено заполнить опросник CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression) для определения у них депрессивного расстройства и просчитан средний балл. Было проведено определение качества жизни с использованием шкалы SF-36, из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Мы определили среднее значение качества жизни пациентов по опроснику SF 36 в соответствии с входящими в него шкалами. После чего, выявляли связь между степенью тяжести СБН по шкале IRLS, JHRLSS и выраженностью депрессивного расстройства, связь степени тяжести СБН по шкале IRLS, JHRLSS и физического компонента здоровья, связь степени тяжести СБН по шкале IRLS, JHRLSS и психологического компонента здоровья, связь степени тяжести СБН по шкале IRLS, JHRLSS и показателем социального функционирования пациента у пациентов, связь степени тяжести СБН по шкале IRLS, JHRLSS и психического здоровья.

После распределения пациентов в соответствии с формой СБН в группы, мы определили лекарственную терапию. Лекарственные препараты: дофаминергические препараты прамипексол, леводопа + бенсерозид, бензодиазепины лоразепам, клоназепам, наркотический анальгетик трамадол, антидепрессант, гипнотик тразодон, миореалаксант, баклофен. Препараты, включенные в исследование, определились на основании информации, полученной из данных литературы и рекомендаций по лечению СБН, пострегистрационных клинических исследований.

Мы применили метод ограниченной рандомизации: семь конвертов, в каждом конверте находилось название одного из препаратов. Пациент заполнял опросник, выбирал один из семи конвертов, больного информировали, какой препарат он будет принимать. На 14 день приема препарата он должен был ответить на вопросы вновь предложенного опросника. Далее следовал 7-дневный ликвидационный период. На седьмой день ликвидационного периода больному предлагались вновь опросник и конверты. Исследование продолжалось до тех пор, пока пациенту не был предложен последний конверт, и завершалось после приема лекарственного средства и заполнения опросника. Опросник состоит из 6 вопросов и необходим для того чтобы мы могли дать балльную оценку фармакологического ответа на применяемое лекарственное средство. Далее, для оценки качества результатов лечения и дифференцированного подхода терапии, мы использовали шкалу относительной глобальной оценки реакции (Relative Global Assessment Scale (RGAS)), которая применяется в неврологии и психиатрии (Ondo W. G., 1996). Она предполагает балльную оценку по положительному влиянию препарата на течение заболевания. Таким образом, все 139 пациентов: 67 пациентов с семейной формой, 46 пациентов со спорадической формой и 26 с нейропатической формой СБН принимали все препараты, включенные в исследование, поочередно. После чего, мы выставили балльную оценку каждому препарату. И по этой балльной оценке (3, 2, 1, 0 баллов) сравнивали эффективность препарата между пациентами с семейной и

спорадической формами. Идентичное сравнение фармакологических ответов на прием лекарственных препаратов провели между пациентами со спорадической и вторичной (нейропатической) формами.

Было проведено сравнение фармакологических ответов на леводопа + бенсеразид и прамипексол в сравнении с клоназепамом, лоразепамом, трамадолом среди пациентов внутри каждой формы СБН. Было проведено сравнение по эффективности между леводопа + бенсеразид и прамипексолом, также среди ответов пациентов внутри каждой выделенной формы. Таким образом, данное клиническое исследование является перекрестным проспективным рандомизированным по оценке эффективности препаратов у пациентов с разными формами СБН.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 22.0. Применены угловой критерий Фишера, непараметрический критерий Манна – Уитни, параметрический критерий Стьюдента. Возможность применения параметрического критерия Стьюдента основана на существующем равенстве дисперсий сравниваемых выборок и нормальностью распределения признаков в выборках (проверка осуществлялась Колмогорова – Смирнова). Для определения степени зависимости между сравниваемыми признаками использовался метод ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов с СБН

Средний возраст пациентов, когда впервые появился СБН 34,13 лет, V_{min} 21 год, V_{max} 82 года.

Из 139 опрошенных пациентов 10 (7,2 %) никогда не испытывали симптомов СБН в дневное время, а 19 (12,96 %) – в ночное время.

Был определен средний возраст пациентов с появлением симптомов СБН в дневное время, он составил 46,92 лет, минимальный 33 года, максимальный 82 года.

Средний возраст пациентов с возникновением проявлений СБН каждую ночь 46,36 лет, минимальный 33 года, максимальный 78 лет.

СБН имеет тенденцию к медленному прогрессированию. Так, показатель среднего возраста пациентов с дебютом СБН был достоверно ниже показателей среднего возраста пациентов с появлением дневных симптомов и симптомов каждую ночь ($p < 0,001$).

Доля семейных случаев СБН, вошедших в наше исследование составила 48,2 %, эта цифра близка к данным, указанным в работах разных авторов.

В проведенном нами исследовании у 26 пациентов ($19 \pm 3,3$ %) есть признаки полинейропатии при СБН, причем, только 10 ($38,5 \pm 9,6$ %) из них имеют ее клинические проявления.

Таблица 1 –Клинические симптомы и признаки нейропатии

| Вид нарушения чувствительности | Количество пациентов (%) |
|--|--------------------------|
| Снижение вибрационной чувствительности | 10 (38,5 %) |
| Снижение проприоцептивной чувствительности | 6 (23,1 %) |
| Снижение поверхностной чувствительности | 4 (15,4 %) |
| Снижение болевой чувствительности | 4 (15,4 %) |
| Сухожильные рефлексы | |
| Ахилловы рефлексы отсутствуют | 10 (38,5%) |

Время прогрессирования СБН от момента возникновения симптомов в вечернее время до момента появления их в дневные часы было различным. При этом никогда не испытывали СБН в дневное время 10 пациентов (7,4 %), а именно: 6 пациентов (8,9 %) из 67 с семейной формой, 3 пациента (6,5 %) из 46 со спорадической формой и 1 пациент (3,8 %) из 26 с нейропатической формой СБН.

У пациентов с нейропатической формой СБН появление симптомов в дневное время происходит достоверно быстрее на 9,43 лет ($p < 0,001$), чем у пациентов со спорадической формой СБН. Однако подобный сравнительный

анализ у пациентов со спорадической и семейной формами СБН показал отсутствие достоверных различий. Мы полагаем, что прогрессирование симптомов, от момента возникновения до появления в дневное время, происходит быстрее при нейропатическом (вторичном) СБН.

Проводилась оценка темпа развития симптомов СБН от момента возникновения симптомов в вечернее время до момента появления их в ночное время. Никогда не испытывали СБН в ночное время 19 пациентов, а именно: 13 (19,4 %) из 67 пациентов с семейной формой СБН, 5 (10,9 %) пациентов из 46 со спорадической формой СБН и 1 (3,8 %) из 26 с нейропатической формой СБН.

Среди пациентов со спорадической формой СБН темп развития симптомов на 7,19 лет достоверно быстрее, чем у пациентов с семейной формой СБН ($p < 0,01$). У пациентов со спорадической формой СБН темп развития симптомов на 2,97 лет быстрее, чем у пациентов с нейропатической формой СБН, выявлены достоверные различия между сравниваемыми признаками ($p < 0,05$). Данные нашего исследования показывают, что темп прогрессирования симптомов, от момента возникновения до появления в ночное время, у пациентов со спорадической формой СБН быстрее, чем у пациентов с другими формами

Мы определили и проанализировали прогрессирование симптомов СБН от момента возникновения в вечернее время, до появления их в ночное время в течение одного года. У 10 из 26 пациентов с нейропатической формой СБН (38,5 %), по сравнению с 3 из 46 пациентов со спорадической формой СБН (7,7 %) ($p < 0,01$). Далее, у 3 из 46 пациентов со спорадической формой СБН (7,7 %) по сравнению с 8 из 67 пациентов с семейной формой СБН (11,9 %), достоверных различий прогрессирования симптомов до появления их в ночное время в течение одного года нет ($p > 0,05$).

Установлено, что латентный период, от начала покоя до возникновения симптомов СБН, длился от 0 минут до 2 часов (среднее время составило 25,53 мин) и также не различался у пациентов с различными формами СБН.

При наличии семейной формы СБН у 55 (82 %) пациентов из 67 дебютировала симптоматика в икроножных или коленных областях, против 35 (76,9 %) пациентов из 46 при спорадической форме. Достоверность различий по угловому критерию Фишера не достигла статистической значимости ($p > 0,05$).

У 67 пациентов из 139 (48,2 %) симптомы СБН проявлялись, помимо ног, и в других частях тела. Руки вовлекались в 31 (22,3 %) случаев из 139. Пациенты с более продолжительным течением СБН склонны к проявлениям его симптомов в руках (37,58 лет \pm 19,42 лет по сравнению с 26,29 годами \pm 20,29 лет), определена статистическая значимость различий на уровне $p < 0,01$.

У 35,2 % пациентов СБН проявлялся с доминированием то в одной, то во второй ноге. Часть пациентов (41,7 %) сообщили о равном, симметричном вовлечении ног, другие (21,4 %) заметили двустороннее вовлечение с доминированием одной ноги. Только у двух пациентов (1,4 %) наблюдались ощущения исключительно в левой ноге «в течение 95 % всего времени».

О наличии «непроизвольных» движений в период бодрствования сообщили 77 из 139 пациентов (55,6 %). Такая распространенность не различалась у пациентов с разными формами СБН в выделенных нами группах. Средний возраст пациентов, которые говорили о своих движениях, достоверно на 9,46 лет больше, чем возраст пациентов без движений ($p < 0,01$).

Ходьба или иные произвольные движения облегчали симптомы СБН в 100 % случаях. Отмечено, что облегчение приносят надавливающие, массирующие движения у 44,6 % больных, растягивающие приемы – у 18,7 % больных, прикладывание грелки – у 16,5 % больных при всех формах СБН.

Сон субъективно был нарушен у 136 пациентов (97,8 %). При анализе субъективных характеристик сна не определено достоверных различий среди пациентов в зависимости от формы СБН в выделенных группах.

При оценке характеристик сна у пациентов не были определены достоверные различия в зависимости от формы СБН. Пациенты фиксировали удлинение латентности сна (периода засыпания). В среднем, в разных группах,

она составила от 0,80 до 0,97 доли часа. Указанное удлинение обусловлено потребностью в движениях ногами, для облегчения возникающих в них сенсорных проявлений СБН. В выделенных группах у пациентов было зафиксировано в среднем 2 пробуждения за ночь. При анализе 36 полисомнограмм мы увидели схожие данные с данными, полученными при субъективной оценке: 72 % пациентов страдают периодическими движениями конечностей во сне. При сопоставлении процентного количества пациентов, имеющих периодические движения конечностей во сне при разных формах СБН, мы получили достоверные различия. При спорадической форме СБН периодические движения конечностей во сне встречаются чаще, чем при нейропатической форме. Достоверных различий при сравнении пациентов со спорадической и семейной формами не выявлено.

Результаты инструментальных методов исследования пациентов с СБН

В работе были использованы 2 метода функциональной диагностики: стимуляционная электронейромиография и полисомнография.

С помощью электронейромиографии у 139 пациентов исследовалась скорость проведения импульса по большеберцовому и икроножному нервам. У 26 пациентов (19 %) зарегистрировано снижение скорости проведения нервных импульсов по чувствительным и двигательным волокнам при СБН, причем только 10 (38,5 %) из них имеют ее клинические проявления.

Анализ результатов ночных полисомнограмм показал, что 26 человек (72,2 %) от общего количества пациентов страдают периодическими движениями конечностей во сне: 2 из 7 (28,6 %) пациентов с нейропатической формой СБН и 12 из 15 (85,7 %) пациентов со спорадической формой (1 группа сравнения); далее, 12 из 14 пациентов (85,7 %) с семейной формой СБН и 12 из 15 пациентов со спорадической формой СБН (2 группа сравнения). В первой группе сравнения при выявлены достоверные различия ($p < 0,01$), во второй группе сравнения достоверных различий нет ($p > 0,05$).

Определение на основании этиологических, клинических, нейрофизиологических критериев у пациентов формы СБН для проведения дифференцированной сравнительной терапии

При анализе клинико-anamnestических и электронейромиографических данных мы определили у 139 пациентов соответствующие формы СБН.

У 67 пациентов (48,2 %) установлена семейная форма СБН.

Нейропатическую форму СБН определили у 26 пациентов (18,7 %), имеющих клинические и/или электронейромиографические данные полинейропатии нижних конечностей. У 26 – обнаружены явления нейропатии смешанного типа (аксономиелинопатия). Только у 10 пациентов (38,5 %) из 26 имеются клинические проявления нейропатии.

Спорадическая форма определена у 46 пациентов (33,1 %).

Определение влияния СБН на качество жизни пациентов и развитие депрессивного синдрома

При анализе данных полученных при тестировании 139 пациентов определен средний показатель тяжести СБН по шкале IRLS и стандартное отклонение 25,64 балла \pm 7,29, что соответствует тяжелой степени. При определении депрессивного расстройства по шкале CES-D получен средний балл и стандартное отклонение 19,92 балла \pm 7,61, данный балл соответствует легкому депрессивному расстройству. Наличие депрессивного расстройства, нарушения качества жизни пациента зависит от тяжести СБН. Чем меньше степень тяжести СБН, тем меньше выражено или отсутствует депрессивное расстройство и выше качество жизни пациентов.

Определение для каждой формы СБН наиболее оптимальных лекарственных средств для улучшения качества лечения пациентов

Все пациенты, во всех группах, принимавшие антидепрессант, гипнотик тразодон, миореалаксант баклофен оценили эти препараты как без эффекта, в 0 баллов по шкале RGAS.

Определен средний балл фармакологического ответа по каждому из принимаемых препаратов у пациентов с разными формами СБН (таблица 2).

Таблица 2 – Сводная таблица, отображающая средний балл фармакологического ответа на препараты

| | Нейропатическая (N = 26) | Спорадическая (N = 46) | Семейная (N = 26) | Всего (N = 139) |
|-------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------|
| Леводопа | 2,50 | 2,56 | 2,58 | 2,56 |
| Прамипексол | 2,46 | 2,63 | 2,61 | 2,59 |
| Клоназепам | 0,96 | 1,50 | 1,36 | 1,33 |
| Трамадол | 1,27 | 0,67 | 1,07 | 0,98 |
| Лоразепам | 1,65 | 1,21 | 1,72 | 1,54 |

Леводопа + бенсеразид и прамипексол достоверно отличаются по эффективности от лоразепама, клоназепама, трамадола во всех группах, а именно, являются более эффективными. ($p < 0,01$). Достоверных различий по эффективности между препаратами Леводопа + бенсеразид и прамипексол, согласно фармакологическим ответам пациентов внутри выделенных групп сравнения, нет ($p > 0,05$).

Клоназепам показал достоверные различия по эффективности (является более эффективным) у пациентов со спорадической формой СБН, в сравнении с пациентами с нейропатической формой ($p < 0,01$), и не показал достоверных различий по эффективности у пациентов со спорадической формой синдрома в сравнении с пациентами с семейной формой, согласно фармакологическим ответам, в сравнении с пациентами со спорадической формой ($p > 0,05$).

Лоразепам также показал достоверные различия по эффективности применения (является более эффективным) у пациентов с семейной и нейропатической формами СБН, на основании фармакологических ответов, в сравнении с эффективностью применения данного препарата у пациентов со спорадической формой СБН ($p < 0,05$).

Прием трамадола пациентов с нейропатической формой СБН показал достоверные различия по эффективности (является более эффективным), в

сравнении с применением указанного препарата пациентами со спорадической ($p < 0,01$). Также трамадол показал достоверные различия по эффективности применения (является более эффективным) у пациентов с семейной формой СБН, согласно фармакологическим ответам, в сравнении с пациентами со спорадической формой ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Синдром беспокойных ног различный по своим электрофизиологическим характеристикам и для нейропатической формы характерно снижение скорости проведения по двигательным волокнам нервов ног

2. У пациентов со спорадической формой достоверно быстрее темп развития симптомов, чем у пациентов с семейной формой от момента возникновения в вечернее время до появления в ночное время

3. Темп развития симптомов синдрома беспокойных ног от момента возникновения в вечернее время до появления в дневное время у пациентов с нейропатической формой достоверно быстрее, чем у пациентов со спорадической.

4. Спорадическая форма чаще начинается в икроножных и коленных областях, чем нейропатическая и при ней чаще встречаются периодические движения конечностей во сне.

5. Выраженность депрессивного расстройства и зависимость качества жизни пациента прямопропорционально степени тяжести синдрома беспокойных ног.

6. Адресное медикаментозное воздействие оптимизирует лечение пациентов с синдромом беспокойных ног и зависит от корректного определения формы синдрома беспокойных ног.

7. Леводопа + бенсеразид и прамипексол показали себя наиболее эффективными препаратами при всех формах синдрома беспокойных ног.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациенту с клиническими признаками синдрома беспокойных ног необходимо проведение стимуляционной электронейромиографии икроножного и большеберцового нервов для определения нейропатической формы синдрома беспокойных ног.

При выборе лекарственных средств для лечения пациентов страдающих синдромом беспокойных ног, следует учитывать его форму. Определение формы синдрома беспокойных ног необходимо для проведения дифференцированной терапии пациентов.

При всех формах синдрома беспокойных ног медикаментозную терапию следует начинать с препаратов первой линии: леводопа + бенсеразид либо прамипексола. При невозможности применения указанных препаратов у пациентов со спорадической формой синдрома беспокойных ног, развитие аугментации или плохой переносимости лекарственного средства, целесообразно рассмотреть назначение клоназепама; при семейной и нейропатической формах следует рассмотреть назначение лоразепама и трамадола, как препаратов второй линии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ахундова, Л. Э.** Синдром беспокойных ног в практике невролога [Электронный ресурс] / Л. Э. Ахундова, П. И. Пилипенко, Е. В. Вострикова [и др.] // **Медицина и образование в Сибири.** – 2011. – № 4. – Режим доступа : <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=499>.
2. **Ахундова, Л. Э.** Клинико-эпидемиологическая характеристика синдрома беспокойных ног / Л. Э. Ахундова, П. И. Пилипенко, Е. В. Вострикова [и др.] // **Вестник НГУ.** – 2012. – № 3 (10). – С. 222–228.
3. **Абрамовских, Л. Э.** Фармакологические ответы у пациентов с различной этиологией СБН / Л. Э. Абрамовских, П. И. Пилипенко,

Е. В. Вострикова // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2016. – № 6 (36). – С. 80–85.

4. **Абрамовских, Л. Э.** Современные подходы к лечению синдрома беспокойных ног / Л. Э. Абрамовских, П. И. Пилипенко, Е. В. Вострикова // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2016. – № 12 (83). – С. 17–22.

5. **Абрамовских, Л. Э.** Ведение пациентов с синдромом беспокойных ног: методические рекомендации / Л. Э. Абрамовских, П. И. Пилипенко. – Новосибирск, 2017.

6. **Абрамовских, Л. Э.** Синдром беспокойных ног и когнитивные нарушения / Л. Э. Абрамовских, П. И. Пилипенко // **Болезни мозга: от изучения механизмов к диагностике и лечению;** под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. – Москва, 2018. – С. 524–525.

7. **Абрамовских, Л. Э.** Синдром беспокойных ног и депрессия / Л. Э. Абрамовских, Е. В. Вострикова // **Болезни мозга: от изучения механизмов к диагностике и лечению** под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. – Москва, 2018. – 525 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СБН – синдром беспокойных ног

ЭНМГ – электронейромиографическое исследование

FDA – food and drug administration