

Копишинская С.В.¹, Густов А.В.¹, Радюк М.А.²

СИНДРОМ БЕСПОКОЙНЫХ НОГ

¹ГБОУ ВПО "Нижегородская государственная медицинская академия" Минздрава РФ, 603950, г. Нижний Новгород,
²ГБОУ ВПО "Волгоградский государственный медицинский университет" Минздрава РФ, 400131, г. Волгоград, Россия

Для корреспонденции: Копишинская Светлана Васильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии. E-mail: kopishinskaya@gmail.com

♦ Синдром беспокойных ног (СБН) или болезнь Виллиса-Экбома — это распространенное сенсорно-моторное заболевание, характеризующееся императивным желанием двигать ногами и сопровождающееся дизестезией. До недавнего времени СБН считался редким заболеванием ввиду плохой узнаваемости симптомов. Недиagnosticированный и нелеченый СБН приводит к серьезному нарушению сна. Патофизиология СБН мультифакториальна: дисфункция дофаминергической системы, снижение железа в ЦНС, генетическая предрасположенность, нарушение уровня таких нейротрансмиттеров, как гипокретины и эндорфины, иммунная дисфункция, воспаление. СБН бывает первичным и вторичным. Проявлениями СБН являются сенсорные ощущения и периодические движения в конечностях во время сна по типу сгибания. В статье приведены основные и дополнительные критерии СБН, а также ассоциированные признаки СБН. В медикаментозной терапии лидерами являются трансдермальный пластырь ротиготин и прегабалин.

Ключевые слова: синдром беспокойных ног; болезнь Виллиса—Экбома; периодические движения в конечностях во время сна; ротиготин; прегабалин.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21 (4): 53—56.

Kopishinskaya S.V.¹, Gustov A.V.¹, Radyuk M.A.²

THE RESTLESS LEGS' SYNDROME

¹The Nizhny Novgorod state medical academy of Minzdrav of Russia, 603950 Nizhny Novgorod, Russia;

²The Volgograd state medical university of Minzdrav of Russia, 400131 Volgograd, Russia

♦ The restless legs' syndrome or Willis-Ekbom disease is a wide-spread sensory-motor illness characterized by imperative wish to move legs and accompanied by dysesthesia. Until recently, restless legs' syndrome considered as a rare disease in view of poor recognizability of symptoms. The undiagnosed and untreated restless legs syndrome results in serious disorder of sleep. The physiopathology of restless legs syndrome is multi-factorial i.e. dysfunction of dopamine-ergic system, decreasing of iron in central nervous system, genetic susceptibility, disturbance of level of such neurotransmitters as hypocretins and endorphins, immune dysfunction, inflammation. The manifestations of restless legs' syndrome are sensory sensations and periodic movements in extremities during sleep of mode of flexion. The article presents main and additional criteria of restless legs' syndrome as well as associated signs of restless legs syndrome. The transdermal plaster rotigotine and pregabalin is a leader in pharmaceutical therapy.

Keywords: restless legs' syndrome; Willis-Ekbom disease; periodic movements; extremities; sleep; rotigotine; pregabalin.

Citation: Rossiiskii meditsinskiy zhurnal. 2015; 21 (4): 53—56. (In Russ.)

For correspondence: Svetlana Kopishinskaya, MD, PhD. E-mail: kopishinskaya@gmail.ru

Received 04.06.14

Синдром беспокойных ног (СБН), или болезнь Виллиса—Экбома, — это распространенное сенсорно-моторное заболевание, характеризующееся императивным желанием двигать ногами, особенно во время отдыха, что значительно ухудшает качество жизни пациента [1]. Симптомы ухудшаются вечером и ночью и улучшаются при движении. Распространенность СБН в общей популяции от 5 до 15% и в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Патофизиология СБН основана на дофаминергической дисфункции, снижении уровня железа в центральной нервной системе (ЦНС), генетической предрасположенности и нарушении метаболизма таких нейротрансмиттеров, как гипокретины, эндорфины, а также иммунной дисфункции и воспаления.

До недавнего времени СБН считался редким заболеванием ввиду плохой узнаваемости симптомов, отсутствия симптомов в течение дня и появления их только по ночам, а также "необычного" описания жалоб. По этим же причинам СБН долгое время считался психогенным

заболеванием. Этому также способствовало отсутствие объективных обследований в диагностике СБН. Более того, какие бы нарушения сна не испытывали пациенты с СБН, они не относили это к жалобам в ногах и не сообщали о них врачу. На данный момент СБН считается не только распространенным, но и снижающим качество жизни заболеванием.

Недиagnosticированный и нелеченый СБН приводит к серьезному нарушению сна [2]. Большинство пациентов с СБН в среднем спят 5 ч в день. Недостаток сна приводит к дневной сонливости, снижению концентрации внимания, депрессии, проблемам на работе и нарушению личных и профессиональных взаимоотношений [3].

Эпидемиология

Невыраженные симптомы СБН имеются у 5—25% популяции [4]. Согласно крупнейшему в США исследованию REST (Restless legs syndrome [RLS] Epidemiology Symptoms and Treatment), в котором участвовало более

23 тыс. пациентов, было выявлен СБН у 11,9%. У 88% пациентов из этой группы отмечались сенсорные симптомы и у 76% — моторные. У детей СБН встречается в 2% случаев. Чаще страдают дети, у которых СБН больны родители [5]. Распространенность СБН среди женщин в 2 раза выше, чем у мужчин, и с 79 лет прогрессивно увеличивается. Есть данные, что распространенность в Сингапуре составляет 0,1%, в Японии — 1,5%, в Индии — 2,1%.

Патофизиология

СБН бывает первичным и вторичным. Первичный СБН имеет хроническое течение, тяжесть симптомов увеличивается со временем, особенно при СБН с ранним дебютом. Ежедневные симптомы развиваются только к 40—60 годам. Для первичного СБН типична ремиссия симптомов. Положительный семейный анамнез с доминантным наследованием имеет 40% случаев СБН, что предполагает его генетическую природу. Положительный ответ на симптоматическую терапию СБН агонистами дофаминовых рецепторов и леводопой говорит о важной роли дисфункции дофаминергической системы в патофизиологии этого заболевания [6]. Исследования с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией и позитронной эмиссионной томографией головного мозга показали нарушения связывания постсинаптических и пресинаптических рецепторов дофамина на уровне базальных ганглиев.

Имеются доказательства участия дефекта метаболизма железа в головном мозге в патогенезе СБН. Железо является кофактором тирозингидроксилазы, которая участвует в превращении L-тирозина в L-дигидроксифенилаланин (L-ДОФА). Соответственно снижение железа может привести к снижению дофамина. Ухудшение симптомов по ночам можно объяснить циркадианной активностью тирозингидроксилазы в ночное время. Роль дефицита железа в патогенезе СБН доказана по магнитно-резонансной томографии (МРТ), исследованию ликвора и тканей пациентов на аутопсии. МРТ выявило снижение концентрации железа в черной субстанции и концентрации ферритина в ликворе у пациентов с СБН. Положительный ответ на внутривенное введение и прием внутрь железа и эритропоэтина подтверждает теорию дефицита железа в патогенезе СБН [7].

Гипокретин-1, или орексин А, — это нейротрансмиттер, который секретируется в гипоталамусе для контроля за циклом сна. Выявлено повышение уровня гипокретина в ликворе у больных с СБН с ранним началом.

Роль воспаления и иммунной дисфункции обсуждается в патогенезе СБН вследствие частого выявления повышения роста бактерий в тонкой кишке и случаев сочетания СБН с такими инфекциями, как ВИЧ, боррелиоз и гепатит С. Также СБН часто сочетается с диффузными болезнями соединительной ткани: системной красной волчанкой, синдромом Шегрена. СБН сочетается с такими заболеваниями кишечника, как целиакия, болезнь Крона, синдромом раздраженного кишечника. Эти заболевания могут сопровождаться повышенным уровнем гепсидина — гормона, продуцирующегося в печени и участвующего в регуляции железа. Гепсидин связывается с ферропортином, который экспортирует железо из клеток в кровяное русло и приводит к его дефициту [8].

Вторичный СБН возникает в более пожилом возрасте. Быстрая прогрессия симптомов типична для СБН с поздним дебютом. СБН сопровождается такие заболевания, как железодефицитная анемия, венозная недостаточность, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона,

ревматоидный артрит, сахарный диабет, полиневропатия, хронический алкоголизм, боковой амиотрофический склероз, спинальный стеноз, пояснично-крестцовая радикулопатия, спинальный инсульт, миелит, гипотиреоз, ожирение, а также прием трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, антиэпилептических средств, β-адреноблокаторов, злоупотребление кофеином.

Клиника

СБН характеризуется императивным желанием двигать ногами и дизестезией [9]. Дизестезии у этих больных проявляются в виде неприятных ощущений, которые возникают без какой-либо сенсорной стимуляции во время отдыха вечером или ночью и снимаются движениями. Несмотря на то, что диагноз ставится по клиническим признакам, затрудненное распознавание симптомов или их необычное описание часто лежат в основе запоздалой или ошибочной диагностики.

Классический вариант СБН — это дискомфорт в ногах, возникающий во время отдыха и исчезающий во время движений. Пациенты описывают свои неприятные ощущения как ползание мурашек или глубокие боли, которые локализованы ниже колена. Пик этих симптомов приходится на ночь, что вынуждает пациента подняться с кровати для освобождения от симптомов. Сенсорные ощущения и периодические движения в конечностях во время сна (ПДКС) по типу сгибания нижних конечностей, иногда верхних конечностей, в течение 0,5—5 с каждые 20—40 с во время сна являются проявлениями СБН. ПДКС чаще возникают при падении температуры тела между полуночью и 01.00 и реже между 09.00 и 14.00. Важным клиническим критерием является наличие циркадианного паттерна симптомов вечером или ночью и их исчезновение в дневное время [3].

Основные осложнения тяжелого СБН

1. Прерывание сна: СБН — это основная причина хронического недосыпания. Большинство пациентов, согласно нескольким исследованиям, спят в среднем 5 ч в сутки. Недостаток сна вызывает дневную сонливость, нарушение концентрации внимания, снижение производительности и подавленное настроение.

2. Проблемы с отдыхом и возможность оставаться неподвижным: симптомы появляются по вечерам и ночам, но могут быть и днем.

Диагностические критерии

В 1995 г. Международная исследовательская группа СБН представила 4 клинических диагностических критерия СБН, которые позже были усовершенствованы секцией Национального института здоровья в 2002 г. [1].

Основные диагностические критерии

1. *Императивное желание двигать ногами, обычно сочетающееся/возникающее вследствие ощущений дискомфорта/неприятных ощущений в ногах.*

Бывает, что императивное желание двигаться не сопровождается ощущениями дискомфорта. Эти ощущения могут возникнуть не только в ногах, но и в руках, туловище и лице. Часто симптомы описаны как локализованные глубоко внутри в ногах, а также ощущение необходимости движения возникает внутри ног. Так как симптомы необычны, пациентам сложно описать их. Пациенты могут использовать много терминов для описания своих симптомов: ползание мурашек, зуд, жжение, дергание, ноющая боль, боль как от удара током.

2. *Императивное желание двигаться и/или неприятные ощущения, начинающиеся или ухудшающиеся во время отдыха или покоя.*

Императивное желание двигаться и/или неприятные ощущения, начинающиеся или ухудшающиеся во время отдыха или покоя, пока пациент сидит или лежит.

3. *Императивное желание двигаться или неприятные ощущения, частично/тотально снимающиеся движением, по крайней мере пока оно продолжается.*

Освобождение от симптомов СБН возникает при движении. Симптомы, которые могут быть унилатеральными или билатеральными, снимаются при ходьбе или напряжении мышц, но появляются снова при прекращении движения. При более тяжелом течении СБН должны быть более энергичные движения. Если симптомы не снимаются движением, важно уточнить у пациента, помогали ли движения в начальных стадиях СБН, возможно, движения перестали помогать. Такая стимуляция, как массаж ног или удары по ним, могут также снимать симптомы.

4. *Императивное желание двигаться или неприятные ощущения, которые появляются вечером/ночью, затем в течение дня или возникают только вечером/ночью.*

Циркадианный паттерн симптомов важен для постановки диагноза СБН. Пик симптомов приходится на часы сразу после полуночи, и они снимаются по утрам. Этот циркадианный ритм соответствует циркадианному снижению железа, который может лимитировать синтез дофамина.

Дополнительные критерии

1. Положительный семейный анамнез СБН.
2. Положительный ответ на дофаминергические препараты.

3. Наличие ПКДС по данным полисомнографии или приспособлениям, регистрирующим движения в ногах.

Ассоциированные признаки:

1. Нарушение сна как частый, но неспецифический симптом СБН.

2. Неврологический статус без патологии.

3. Исключение возможных причин вторичного СБН.

Циркадианный паттерн симптомов помогает дифференцировать СБН от артрита, нарушения кровообращения в ногах и корешковой боли. Тест иммобилизации — по 40 мин каждые 2 ч можно использовать для дифференциального диагноза. Дифференциальный диагноз СБН следует проводить с такими заболеваниями, как:

1. Ночные судороги в ногах, во время которых можно пропальпировать утолщение мышц ног.

2. Акатизия — это внутреннее желание двигаться, часто возникает при приеме нейролептиков; не ассоциирована с дискомфортом в ногах и симптомы не ухудшаются по ночам.

3. Полиневропатии: имеются сенсорные нарушения, возникновение которых не обязательно по ночам; симптомы не уменьшаются от движений.

4. Сосудистая недостаточность: возникает от атеросклероза; боли по типу крампи, усиливающиеся при движении и уменьшающиеся во время отдыха; симптомы не усиливаются по ночам.

Диагностика

Необходимо исследовать уровень ферритина, общую железосвязывающую способность сыворотки крови, процент сатурации трансферрина, уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови, мочевины, креатинина, глюкозу, гликозилированный гемоглобин. Для дифференциального

диагноза необходимо электронейромиографическое обследование, полисомнография [10].

Лечение

Основными целями терапии СБН являются снижение или нивелирование симптомов, возникающих во время отдыха или сна; лечение нарушений сна, дневной сонливости и слабости; улучшение качества жизни. Не все пациенты с СБН нуждаются в лечении. Пациенты с легким течением СБН не нуждаются в медикаментозной терапии, а с выраженными симптомами должны принимать несколько препаратов [11].

Немедикаментозная терапия

К ней относится изменение образа жизни с исключением алкоголя, кофеина и никотина; когнитивные упражнения с видеоиграми, шахматами, кроссвордом и чтением книг (могут заменить движения); стретчинг-упражнения для задних мышц ног, а также теплые ванны или теплые подушечки. Пилотные исследования транскраниальной магнитной стимуляции показали хорошие результаты в лечении СБН [12]. Необходимо лечение коморбидных заболеваний пациента с вторичным СБН.

Медикаментозная терапия

Пациентам со сниженным уровнем ферритина крови назначается заместительная терапия железом. Пероральный прием железа начинается с сульфата железа 325 мг совместно с витамином С 100 мг за 1—2 ч до еды 3 раза в день [13]. В случае непереносимости перорального железа необходимо вводить железо внутривенно: декстран железа 1000 мг, глюконат железа 150 мг 3 раза в день, карбоксималтазат железа 2 раза в день. Внутривенные инфузии железа дают драматический эффект у 60% пациентов, но после 3—36 мес возникает рецидив, так как уровень ферритина сыворотки крови снижается опять. Имеется хороший клинический эффект на последующие инфузии железа.

В случае неэффективности немедикаментозной терапии назначаются агонисты дофаминовых рецепторов: прамипексол, ропинирол, рогитогин. Эти препараты также улучшают сон, качество жизни пациентов. Ропинирол и прамипексол принимаются за 1—3 ч до сна или в начале развития симптомов. Пластырь рогитогин действует в течение суток, что очень удобно при ежедневном СБН, когда возможны и дневные симптомы. Лечение начинают с 1 мг и затем дозу повышают по 1 мг в неделю до 3 мг в день [14].

При интермиттирующем течении СБН прием леводопы может быстро за 15 мин снять симптомы СБН, однако они могут повториться через 3—4 ч. Габапентин уменьшает ПКДС и улучшает сон. Прегабалин в 90% случаев снижает симптомы СБН [15].

Осложнение терапии

Большим осложнением длительной дофаминергической терапии является усиление симптомов СБН. Симптомы возникают уже и в дневное время, быстрее появляются во время отдыха и могут распространяться на другие части тела, включая туловище и руки. Наиболее эффективным путем профилактики усиления симптомов является сохранение как можно меньшей дозы дофаминергического препарата, насколько это возможно, и предпочтение препаратам с длительным периодом полувыведения или с длительной продолжительностью действия, например пластырю рогитогину.

На данный момент СБН считается не только распространенным, но и снижающим качество жизни заболева-

нием. Патопфизиология СБН мультифакториальна: дисфункция дофаминергической системы, снижение железа в ЦНС, генетическая предрасположенность, нарушение уровня таких нейротрансмиттеров, как гипокретины и эндорфины, иммунная дисфункция, воспаление. Классический вариант СБН — это дискомфорт в ногах, возникающий во время отдыха или ночью и исчезающий во время движений. СБН — это основная причина хронического недосыпания. В медикаментозной терапии лидерами являются трансдермальный пластырь ротиготин и прегабалин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nagandla K., De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. *Postgrad. Med. J.* 2013; 89: 402—10.
2. Allen R.P. Screening for sleep disorders: recognising the features and presentations of restless legs syndrome. *J. Clin. Psychiatry.* 2014; 75: 40—8.
3. Garcia-Borreguero D., Stillman P., Benes H., Bushmann H., Chaudhuri K.R., Gonzales Rodrigues V.M. et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurology.* 2011; 11: 28—41.
4. Allen R.P., Bharmal M., Calloway M. Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: results of a general population survey in the United States. *Mov. Disord.* 2011; 26: 114—25.
5. Carter K.A., Hathaway N.E., Lettieri C.F. Common sleep disorders in children. *Am. Fam. Physician.* 2014; (89): 368—77.
6. Freeman A.A., Rye D.B. The molecular basis of restless legs syndrome. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013; 23: 895—900.
7. Allen R.P., Auerbach S., Bahrain H., Auerbach M., Earley C.J. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am. J. Hematol.* 2013; 88: 261—4.
8. Weinstock L.B., Walters A.S., Pauksakon P. Restless legs syndrome — theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med. Rev.* 2012; 6: 341—54.
9. Garcia-Borreguero D., Ferini-Strambi L., Kohnen R. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur. J. Neurol.* 2012; 11: 1385—96.
10. Inoue Y. Diagnosis and symptom rating scale of restless legs syndrome. *Brain Nerve.* 2009; 5: 533—48.
11. Aurora R.N., Kristo D.A., Bista S.R., Rowley J.A., Zak R.S., Casey K.R. et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults—an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses. *Sleep.* 2012; 35: 1039—62.
12. Nardone R., Höller Y., Brigo F., Tezzon F., Golaszewski S., Trinka E. et al. Transcranial magnetic stimulation and sleep disorders: pathophysiologic insights. *Sleep Med.* 2013; 14: 1047—58.
13. Wang J., O'Reilly B., Venkataraman R., Mysliwiec V., Mysliwiec A. et al. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med.* 2009; 10: 973—85.
14. Bogan R.K. From bench to bedside: an overview of Rotigotine for the treatment of restless legs syndrome. *Clin. Ther.* 2014; 36: 436—55.
15. Roth T., Arnold L.M., Garcia-Borreguero D., Resnick M., Clair A.G. A review of the effects of pregabalin on sleep disturbance across multiple clinical conditions. *Sleep Med. Rev.* 2014; 18: 241—51.

Поступила 04.06.14