

Д.В. Артемьев
ММА им. И.М. Сеченова

Синдром беспокойных ног

RESTLESS LEGS SYNDROME

D.V. Artemyev

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The paper describes the epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, differential diagnosis, and treatment of restless legs syndrome. Recommendations are given how to choose therapeutic modalities and drugs in relation to different factors.

Key words: restless legs syndrome, polyneuropathy, paresthesia, dopaminergic insufficiency.

Dmitriy Valeryevich Artemyev: artemevd@mtu-net.ru

Синдром беспокойных ног (СБН) — широко распространенное заболевание, проявляющееся неприятными ощущениями в ногах, возникающими в покое, преимущественно в вечернее и ночное время и побуждающими пациентов двигаться. Впервые этот синдром был упомянут в 1685 г. Т. Willis, однако сам термин «беспокойные ноги» появился только в 1945 г. Его предложил К. Екбом, представивший обстоятельное описание этого синдрома, основанное на обследовании большого числа больных. Иногда СБН обозначается как «синдром Экбома» [1, 2]. Несмотря на широкую распространенность, данное расстройство диагностируется крайне редко. Результаты эпидемиологического исследования СБН в Европе и США показали, что при обращении к врачу правильный диагноз ставят только 8% пациентов. Из 15 тыс. опрошенных в 6 странах — во Франции, Германии, Италии, Испании, Великобритании и США — 81% обратившихся за медицинской помощью остались без диагноза или им был поставлен неверный диагноз.

Эпидемиология

Распространенность этого синдрома в популяции, по данным различных авторов, составляет от 2 до 10%, в большей степени страдают женщины, также отмечено увеличение частоты встречаемости с возрастом [3]. Среди лиц старше 65 лет это расстройство наблюдается у 10–30% [4]. Большая распространенность СБН отмечена в США и странах Северной Европы, меньшая — в средиземноморских странах, на Ближнем Востоке и в Азии. Хотя заболеваемость СБН увеличивается с возрастом, он может встречаться и у детей. При ретроспективном анализе этого синдрома у взрослых пациентов около 1/3 из них указывают, что первые симптомы появились в возрасте до 10 лет, однако были выражены минимально и нередко сочетались с проявлениями синдрома гиперактивности и дефицита внимания [1, 5]. Предполагают, что раннее начало (до 45 лет) связано с медленным прогрессированием и более мягким проявлением, а возникновение СБН в более позднем и пожилом возрасте — с быстрым прогрессированием до достижения определенной степени тяжести.

Этиология

Различают первичный (идиопатический) и вторичный (симптоматический) СБН, которые встречаются приблизительно с равной частотой. Идиопатический СБН возникает при отсутствии какого-либо другого соматического или неврологического заболевания, как правило, дебютирует в молодом возрасте и в большинстве случаев

имеет положительный семейный анамнез, что указывает на роль генетического фактора в его развитии. Характер наследования окончательно не ясен — существуют предположения как о моногенном, так и о полигенном вариантах наследования. К настоящему времени при изучении семейных случаев СБН выделено 7 локусов на 2, 9, 12, 14, 17 или 20-й хромосомах [3].

Симптоматический СБН возникает обычно после 50 лет, его причинами служат различные заболевания и состояния: анемии (железо-, В₁₂-, фолиеводефицитные), уремия, состояние после резекции желудка, болезнь Паркинсона, гипотиреоз и тиреотоксикоз, хронические обструктивные заболевания легких, ревматоидный артрит, беременность. Во время беременности до 26% женщин испытывают СБН. Симптомы в основном проявляются в III триместре и регрессируют после разрешения беременности. Наиболее частой причиной симптоматического СБН являются полиневропатии: алкогольная, диабетическая, амилоидная, порфиридная, а также связанные с ревматоидным артритом, синдромом Шегрена и др. СБН наблюдается у больных наследственной сенсомоторной невропатией Шарко–Мари–Тута II типа, т.е. при аксональном варианте болезни, в то время как при демиелинизирующем типе проявления СБН отсутствуют. Таким образом, СБН встречается при полиневропатиях с преимущественным поражением аксонов и вовлечением сенсорных волокон. Имеются сообщения о СБН при поражении спинного мозга (например, при опухоли спинного мозга, рассеянном склерозе), а также при дискогенной радикулопатии [2]. Необходимо учитывать, что проявления СБН иногда вызываются или усиливаются при применении некоторых средств, к которым относятся:

- трициклические антидепрессанты;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС);
- препараты лития;
- нейролептики (в том числе метоклопрамид);
- антигистаминные препараты;
- фенитоин;
- блокаторы кальциевых каналов;
- алкоголь;
- никотин;
- кофеин.

Патогенез

До настоящего времени патогенез СБН окончательно не изучен. Сходство клинических проявлений при идиопатическом

тическом и симптоматическом СБН свидетельствует об общности их патогенеза и возможности сложного взаимодействия между центральными и периферическими факторами. Большинство исследователей сходятся во мнении, что патофизиология СБН тесно связана с дофаминергической недостаточностью и нарушением метаболизма железа в структурах экстрапирамидной системы головного мозга. На ведущую роль дофаминергических систем в развитии СБН указывает ухудшение симптоматики под влиянием нейролептиков, блокирующих дофаминовые рецепторы (D₂-рецепторы), а также средств, блокирующих высвобождение дофамина. В то же время показана высокая эффективность дофаминергических средств (препаратов леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов) в лечении данного синдрома. Во многих работах была показана обратная зависимость между уровнем ферритина и выраженностью СБН [6]. Недостаток железа может вторично влиять на дисфункцию дофаминергической системы. С одной стороны, железо является кофактором для фермента, участвующего в синтезе дофамина, а с другой — входит в состав белка D₂-рецептора, следовательно, дефицит этого микроэлемента может приводить к нарушению продукции дофамина и нормальному функционированию D₂-рецепторов. Усиление симптомов заболевания под влиянием средств, усиливающих серотонинергическую передачу, также может быть связано с изменением дофаминергической передачи, т. к. серотонинергические нейроны способны тормозить высвобождение дофамина. Положительный эффект наркотических анальгетиков, стимулирующих опиоидные рецепторы (кодеина, морфина), подтверждает влияние эндогенных опиоидов на развитие СБН. Терапевтический эффект при СБН бензодиазепинов и препаратов вальпроевой кислоты может говорить о значении ГАМКергических систем в патогенезе болезни. Важную роль в патогенезе некоторых симптомов, прежде всего в генерации периодических движений во сне, играют и спинальные механизмы. Несмотря на вовлеченность многих систем в патогенез СБН, ведущая роль остается за дофаминергическими системами [3].

Клиническая картина

Неприятные ощущения в ногах, возникающие в покое и исчезающие при активных движениях, описываются пациентами, как зуд, покалывание, жжение, чувство сдавления или распирания, ползания мурашек [7]. Эти парестезии обычно локализуются в голених, в редких случаях вовлекаются бедра и еще реже руки. Неприятные ощущения обычно возникают в обеих ногах, однако бывают иногда асимметричными и изредка односторонними. Обычно они появляются в вечернее время и достигают своего максимума в период с 22 ч вечера до 2 ч ночи. Так как неприятные ощущения уменьшаются при активных движениях, то больные вынуждены либо ходить, либо просто двигать ногами в постели. В некоторых случаях помогает растирание и массажирование ног, принятие горячих или холодных ванн. В связи с вынужденной двигательной активностью больные длительное время не могут заснуть. Трудности засыпания и пробуждения, дневная сонливость ведут к рассеянности, снижению концентрации внимания, общей слабости, утомляемости, раздражительности и др. Вполне закономерно, что на фоне вышеуказанных нарушений вторично развиваются тревожные и депрессивные расстройства. Часто именно эти жалобы приводят пациента к

врачу, а наличие СБН выявляется лишь при детальном анализе истории болезни и состояния пациента. У некоторых больных парестезии возникают и в дневное время, в случае длительного физического покоя, например при посещении кино, театра, поездках в транспорте.

Помимо вышеописанных неприятных сенсорных ощущений и связанной с этим двигательной активности, у больных с СБН наблюдаются непроизвольные движения ног во сне. Последние включают тыльное сгибание стопы и разгибание большого пальца, напоминающие патологический рефлекс Бабинского. В более тяжелых случаях наблюдается одновременное сгибание во всех 3 суставах (голеностопном, коленном и тазобедренном). Эти движения носят серийный характер, при этом совершаются по крайней мере 4 последовательных движения длительностью 0,5–5 с с интервалами от 4 до 90 с [1, 2]. В тяжелых случаях данные гиперкинезы могут быть причиной ночных пробуждений, что ухудшает качество сна и ведет ко многим другим, характерным для инсомнии проявлениям.

С учетом наличия характерных движений ногами во сне был предложен индекс периодического движения ногами во время сна — PLMS (periodic leg movements during sleep). Этот индекс вычисляется при полисомнографическом исследовании и соответствует количеству движений за 1 ч сна. Было показано, что почти 90% пациентов с СБН имеют более 5 движений в 1 ч. При более строгой диагностике используется индекс > 10 движений в 1 ч сна в течение одной из двух последовательных ночей. Этот индекс в данном случае обладает большой специфичностью и в 80% случаев выявляет пациентов с СБН. Индекс PLMS используется и для оценки эффективности лечения [7, 8].

Диагностика

В 1995 г. Международной исследовательской группой по изучению СБН были установлены критерии, необходимые для постановки диагноза [11]. Учитываются 4 обязательных симптома и 5 дополнительных критериев.

К **обязательным** относятся:

- императивное побуждение к движениям ногами, обычно вызванное или сопровождаемое неприятными ощущениями в нижних конечностях;
- возникновение симптомов или усиление их выраженности в состоянии покоя;
- частичное или полное исчезновение симптомов при движениях;
- усиление выраженности симптомов к вечеру или ночью.

Дополнительные признаки включают:

- расстройства сна;
- наличие периодических непроизвольных движений ногами во сне;
- отсутствие отклонений при неврологическом обследовании и электромиографии при идиопатической форме СБН либо наличие соответствующих клинических и лабораторных изменений при симптоматических вариантах СБН;
- семейный анамнез, свидетельствующий об аутосомно-доминантном типе наследования.

Кроме того, имеются и другие дополнительные характеристики, в частности:

- СБН может начаться в любом возрасте, но наиболее ярко выражен у лиц среднего и пожилого возраста;

- симптомы СБН могут наблюдаться как ежедневно, так и с меньшей частотой;
- течение СБН может быть стационарным или прогрессирующим, возможны длительные ремиссии;
- СБН может развиваться исключительно во время беременности или беременность может вызвать эксацербацию этого заболевания;
- кофе и другие кофеинсодержащие напитки вызывают усугубление симптоматики.

Диагноз основывается на жалобах пациента и характерной клинической картине. Необходимо уделить особое внимание сбору наследственного анамнеза с учетом того, что у большинства пациентов с первичной формой СБН выявляется положительный семейный анамнез. Для исключения вторичных причин СБН необходимо полное неврологическое и соматическое обследование больного. Для выявления железодефицитных состояний, как одной из наиболее частых причин вторичного СБН, показано определение уровня ферритина в сыворотке крови: снижение показателя $< 40\text{--}50$ мкг/л может указывать на возможную причину СБН. При этом важно помнить, что недостаток железа не всегда сопровождается клинически выраженной анемией.

С учетом большой представленности полиневропатий различного генеза у пациентов с СБН необходимо проведение электронейромиографии с измерением скорости проведения по двигательным и чувствительным волокнам. При выявлении полиневропатического синдрома следует указать на причину полиневропатии. На первом этапе как минимум необходим биохимический анализ крови для исключения уремии и диабета.

Полисомнография с оценкой сна и подсчетом индекса PLMS используется в основном при дифференциальной диагностике с другими парасомниями и в научных исследованиях для объективной оценки эффективности лечения. Полисомнография не является обязательным исследованием для рутинной диагностики данного синдрома.

Дифференциальный диагноз

СБН могут вызвать или усугубить любые антидофаминергические препараты, включая нейролептики и противорвотные средства, а также широко применяемые СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Отмечено усиление симптоматики при использовании антигистаминных препаратов.

При проведении дифференциального диагноза рассматривается ряд заболеваний, клиническая картина которых сходна по проявлениям с СБН.

Периферические полиневропатии. Периферическая полиневропатия любого генеза может вызывать парестезии, которые обычно наблюдаются в течение всего сна, т.е. не приурочены к вечернему и ночному времени. Помимо этого нет связи чувствительных расстройств с императивным желанием двигать ногами и чувством облегчения после таких движений.

Заболевания периферических сосудов. Парестезии при заболеваниях периферических сосудов усиливаются при движениях и уменьшаются в покое. При этом часто выявляются типичные изменения на коже конечностей.

Акатизия. Принципиальное различие этих состояний состоит в том, что пациенты с акатизией вынуждены двигаться для снятия чувства внутреннего напряжения, в то

время как при СБН движения ногами позволяют уменьшить парестезии. Кроме того, акатизия обычно присутствует на протяжении всего дня, в то время как при СБН симптомы нарастают в вечернее и ночное время. В первом случае у больных отсутствует семейный анамнез, но часто имеются сведения о приеме нейролептиков.

Крампи представляют собой болезненные спазмы икроножных мышц и иногда мышц стопы. Они часто наблюдаются при нарушении водно-электролитного баланса, у беременных женщин, при диабете, а также после интенсивной физической нагрузки. Болезненность уменьшается при растирании и массаже вовлеченных мышц.

Радиклопатия может вызывать болезненные ощущения в нижних конечностях, однако эти ощущения обычно односторонни и усиливаются при движениях.

Синдром «болезненные ноги — движущиеся пальцы». Данное состояние проявляется интенсивным болевым синдромом, не усиливается в вечернее время, сопровождается периодическими произвольными медленными червеобразными движениями в пальцах стопы и не облегчается движениями и ходьбой.

Стеноз поясничного канала. Преходящий поясничный стеноз наблюдается у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью. При этом состоянии боли и парестезии в нижних конечностях возникают в ночное время и также вынуждают больного двигать ногами. Этому могут сопутствовать ночные судороги и фасцикуляции. Состояние облегчается, если больной принимает вертикальное положение или спит полужеле. Данный синдром связан с увеличением давления в правом предсердии, ведущим к переполнению параспинальных вен, что на фоне уже имеющегося стеноза поясничного канала дополнительно его суживает и приводит к сдавлению корешков конского хвоста [2].

Лечение

Степень проявления СБН индивидуальна у каждого пациента, и в ряде случаев при легких проявлениях медикаментозная терапия не нужна. При выраженных проявлениях СБН, отражающихся на качестве жизни больного, необходимо проводить лечение (см. схему).

Терапия должна подбираться индивидуально для каждого пациента и основываться на следующих факторах.

- Возраст пациента (например, нежелательно применение бензодиазепинов у пациентов пожилого возраста в связи с риском ухудшения когнитивных функций).
- Выраженность симптоматики и наличие боли (при тяжелом течении СБН, сопровождающемся болевыми проявлениями, могут потребоваться опиоиды).
- Частота и регулярность симптомов (возможно эпизодическое применение препаратов или постоянная терапия).
- Терапия основного заболевания (полиневропатии, уремии, дефицита железа и т.д.), приводящего к развитию вторичных форм СБН.

При легких и умеренных проявлениях возможно использование нелекарственных методов.

- Умеренные физические упражнения, особенно с нагрузкой на ноги. Иногда помогает нагрузка непосредственно перед сном. Следует избегать чрезмерной физической нагрузки, которая может усугубить симптомы после ее прекращения.
- Интенсивное растирание ног.



Алгоритм лечения СБН.

ТТС – трансдермальная терапевтическая система

Лекарственные препараты для лечения СБН

Препарат	Терапевтические дозы, мг/сут
Леводopa/бенсеразид	50/12,5 – 300/75
Леводopa/бенсеразид – Мадопар ГСС	100/25 – 200/50
Леводopa/карбидopa	62,5/6,25–250/25
Прамипексол	0,25 – 1
Клоназепам	0,5 – 2
Габапентин	300 – 1800
Карбамазепин	100 – 600
Нитразепам	2,5 – 10
Клонидин	0,15 – 0,9
Кодеин	15 – 60
Трамадол	50 – 300
Фентанил – ТТС	2,5 – 10
Железа сульфат	600

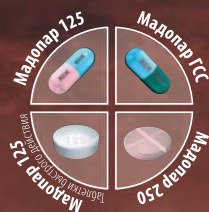
- Горячие или холодные ножные ванны.
- Умственная активность, которая требует значительного внимания (видеоигры, рисование, дискуссии, работа за компьютером и т.д.).
- Возможно применение различных физиотерапевтических процедур (магнитотерапия, лимфопресс, массаж, грязи и др.), однако их эффективность весьма индивидуальна.

При медикаментозном лечении СБН дозы лекарственных препаратов повышаются постепенно до достижения эффекта (метод титрования дозы). Если необходимо, комбинируются препараты с различным механизмом действия. Как правило, терапевтические дозы для лечения СБН значительно меньше, чем при использовании препарата по стандартным показаниям (см. таблицу).

Дофаминергическая терапия. Наиболее эффективна дофаминергическая терапия, которая приводит к улучшению более чем у 90% больных. В 80-х годах прошлого столетия были проведены исследования, показавшие эффективность препаратов леводопы при СБН у 85% пациентов. Препараты леводопы достаточно быстро приводят к регрессу симптомов даже в небольшой дозе (50–100 мг), однако короткий период полувыведения стандартных препаратов леводопы не обеспечивает длительного облегчения. Нередко отмечается рикошетное усиление симптомов во второй половине ночи и в утренние часы [2, 9, 10]. С целью решения вышеуказанных проблем были проведены исследования пролонгированных препаратов леводопы (Мадопар ГСС),

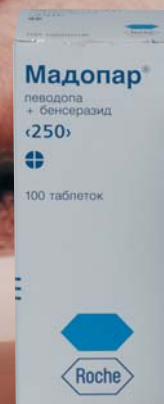


Сохрани точность
движений



леводопа + бенсеразид = 4:1
Мадопар®

Золотой стандарт
лечения болезни
Паркинсона



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107031 Москва, Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

которые показали целесообразность совместного использования стандартных и пролонгированных препаратов леводопы. Положительная динамика наблюдалась как в отношении парестезий, так и в отношении качества сна и сокращения периодических движений ногами по данным полисомнографии [10]. Даже при многолетнем использовании препаратов леводопы по поводу СБН лекарственные дискинезии у пациентов не развиваются. Тем не менее необходимо учитывать риск развития феномена аугментации. Этим термином обозначается ухудшение признаков СБН в процессе терапии, которое проявляется более ранним возникновением, усилением и распространением симптомов на проксимальные отделы ног и даже руки. Данный побочный эффект может развиваться спустя недели или месяцы от начала лечения у пациентов, принимающих леводопу в дозе более 200 мг/сут. В этом случае препараты леводопы должны быть заменены альтернативными лекарственными средствами. При эпизодическом использовании дофаминергических препаратов аугментация обычно не развивается.

Наряду с препаратами леводопы в настоящее время широко используют неэролиновые агонисты дофаминовых рецепторов, которые обладают большей продолжительностью действия [11]. Указанные средства должны применяться по крайней мере за 2 ч до сна, так как их терапевтический эффект проявляется через 90–120 мин после приема. Среди побочных эффектов наиболее значимы тошнота, периферические отеки и сонливость. Последняя ограничивает прием препаратов при дневных проявлениях СБН. Применение высоких доз агонистов дофаминовых рецепторов у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями нежелательно из-за риска развития спутанности и зрительных галлюцинаций.

Опиоиды (кодеин, трамадол, фентанил) — возможно применение в тяжелых, трудно курабельных случаях. Побочные эффекты, связанные с их приемом, включают головокружение, тошноту и рвоту, запоры, задержку мочи и изредка кардиальные проблемы (ортостатическую гипотензию, аритмии, тахи- и брадикардии). Такие явления, как привыкание, лекарственная зависимость и синдром отмены, отмечаются реже и при применении высоких

доз, тем не менее необходимо помнить о возможности их развития.

Бензодиазепины. Наиболее полезны при наличии у пациентов толерантности к другим группам препаратов, а также при выраженных нарушениях сна. Чаще всего применяются бензодиазепины — клоназепам, алпразолам, нитразепам. Хотя бензодиазепины сокращают время засыпания и увеличивают эффективность сна у пациентов с СБН, однако они практически не влияют на непроизвольные периодические движения ног во время сна. К побочному действию бензодиазепинов можно отнести усиление дневной сонливости, учащение эпизодов апноэ во сне, риск возникновения когнитивных нарушений, особенно у пожилых пациентов, а при длительном приеме — развитие пристрастия и постепенное снижение эффективности препарата.

Антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин, ламотриджин). В целом эффективность препаратов данной группы умеренна, возможно их использование в случае неэффективности дофаминергической терапии. Эти препараты могут быть полезными в тех случаях, когда пациентов беспокоят болезненные парестезии в ногах, а также при вторичном развитии СБН на фоне болевой полиневропатии. Среди побочных эффектов отмечают тошноту, головокружение, избыточную седацию.

Клонидин может быть полезен у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией, а также является препаратом выбора при уремии и в педиатрической практике. При его применении возрастает риск артериальной гипотензии, другие побочные явления — сонливость и дерматит.

У пациентов со сниженным уровнем ферритина (<45 мкг/л) необходимо назначение **сульфата железа** по 325 мг внутрь 3 раза в день (около 100 мг элементарного железа). В течение нескольких месяцев эта терапия позволяет восстановить запасы железа (следует поддерживать уровень ферритина более 50 мкг/л) и уменьшить или устранить проявления СБН. При дефиците фолиевой кислоты также требуется соответствующая заместительная терапия. Помимо вышеуказанных препаратов, у ряда больных с идиопатическим СБН могут быть эффективны препараты магния, а также амантадин [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов Ю. Н., Подчуфарова Е. В. Синдром беспокойных ног. Неврол журн 1997;(3):12–6.
2. Левин О. С. Синдром беспокойных ног. Экстрапирамидные расстройства. Под ред. В.Н. Штока. М., 2002:425–34.
3. Trenkwalder C., Paulus W., Walters A.S. The restless legs syndrome. Lancet Neurol 2005;8:465–75.
4. Milligan S.A., Chesson A.L. Restless legs syndrome in the older adult: diagnosis and management. Drugs Aging 2002;19(10):741–51.
5. Walters A.S. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Movement Disorders 1995;5:634–42.
6. Sun E.R., Chen C.A., Ho G. et al. Iron and the restless legs syndrome. Sleep 1998;21(4):371–7.
7. Вейн А.М., Левин Я.И. Нарушения сна и бодрствования. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М., 2003;2:422–4.
8. Saletu M., Anderer P., Hogl B. et al. Acute double-blind, placebo-controlled sleep laboratory and clinical follow-up studies with a combination treatment of rr-L-dopa and sr-L-dopa in restless legs syndrome. J Neural Transm 2003;110(6):611–26.
9. Conti C.F., de Oliveira M.M., Andriolo R.B. et al. Levodopa for idiopathic restless syndrome: evidence-based review. Movement Disorders 2007;22(13):1943–51.
10. Trenkwalder C., Collado —Seidel V., Kazenwadel J. et al. One-year treatment with standard and sustained-release levodopa: appropriate long-term treatment of restless legs syndrome? Movement Disorders 2003;10:1184–9.
11. Обухова А.В. Синдром беспокойных ног. РМЖ 2001; вып «Болезнь Паркинсона». 16–9.