

Клинико-нейрофизиологическая характеристика феномена аугментации при синдроме беспокойных ног



Горбачев Н.А., Обухова А.В., Феденева Л.А., Полуэктов М.Г.
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
 им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
 Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

При синдроме беспокойных ног (СБН) часто встречаются тревожные и депрессивные расстройства, в ряде случаев заболевание сопровождается когнитивными нарушениями и ухудшением качества жизни. Основной линией терапии СБН является применение дофаминергических средств. В некоторых случаях прием этих препаратов приводит к осложнению – феномену аугментации, который выражается в усилении проявлений СБН на фоне повышения дозы препарата.

Цель исследования – определение клинических и нейрофизиологических особенностей пациентов с СБН с феноменом аугментации. **Материал и методы.** Обследовано 40 пациентов с СБН: 20 с аугментацией (основная группа, ОГ; 5 мужчин и 15 женщин) и 20 без аугментации (группа сравнения, ГС; 7 мужчин и 13 женщин). Медиана возраста больных ОГ составила 63,5 [56; 71] года, ГС – 62,0 [43,5; 71,5] года. Производилась клиническая оценка при помощи рейтинговой шкалы оценки тяжести СБН (РШ), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), шкалы тревоги Бека, шкалы депрессии Бека, шкалы качества жизни (SF-36), индекса тяжести инсомнии, теста последовательного соединения цифр (часть А), теста последовательного соединения цифр и букв (часть В), тестов на фонематическую и семантическую речевую активность. Уровень аугментации оценивался по одноименной рейтинговой шкале. Всем пациентам проводился тест предложенной иммобилизации (ТПИ) для оценки позыва к движению по 10-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) и периодических движений конечностей (ПДК) в состоянии бодрствования, а также полисомнографическое исследование.

Результаты. При аугментации значимо чаще встречаются расширение площади распространения позыва к движению и других неприятных ощущений по всей поверхности ног ($p=0,01$), болевой дискомфорт в ногах ($p=0,001$), раннее появление симптомов (04:00–18:00; $p=0,04$), укорочение латентного периода появления симптомов ($p=0,001$), подергивания в ногах в состоянии бодрствования ($p=0,04$), прием более высоких доз дофаминергических препаратов ($p=0,004$). При аугментации ниже значение MoCA-теста ($p=0,01$), такие пациенты используют меньше слов в тесте семантической речевой активности ($p=0,049$), имеют более высокий балл по РШ ($p=0,001$) и индексу тяжести инсомнии ($p=0,02$), большее число ПДК в состоянии бодрствования в ТПИ ($p=0,01$) по сравнению с ГС. Не обнаружено значимых различий между группами по возрасту, полу, уровню ферритина, общему баллу по шкале тревоги и депрессии Бека, шкале оценки качества жизни SF-36, тесту последовательного соединения цифр (часть А), тесту последовательного соединения цифр и букв (часть В), тесту на фонематическую речевую активность, показателям полисомнографии (в том числе двигательной активности во сне).

Заключение. Феномен аугментации с клинической и нейрофизиологической точек зрения не является просто проявлением более тяжелого течения СБН, а имеет особенности, отражающие патогенез этого состояния. При аугментации пациенты склонны описывать ощущения как болевые, при этом у них увеличивается произвольная двигательная активность. Это отражает изменение активности дизэнцефалоспинального пути на фоне избыточной дофаминергической стимуляции.

Ключевые слова: синдром беспокойных ног; аугментация; нарушения сна; периодические движения конечностями в состоянии бодрствования.

Контакты: Никита Алексеевич Горбачев; nikit.gorbacheff@yandex.ru

Для ссылки: Горбачев НА, Обухова АВ, Феденева ЛА, Полуэктов МГ. Клинико-нейрофизиологическая характеристика феномена аугментации при синдроме беспокойных ног. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-19-25

Clinical and neurophysiological features of the augmentation phenomenon in restless legs syndrome

Gorbachev N.A., Obukhova A.V., Fedeneva L.A., Poluektov M.G.

I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
 18, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Anxiety and depressive disorders are common in restless legs syndrome (RLS); in some cases, the disease is accompanied by cognitive impairment and a deterioration in quality of life. The most important treatment method for RLS is the use of dopaminergic medications. In some cases, the use of these drugs leads to a complication – the phenomenon of augmentation, which manifests itself in an increase in RLS symptoms as the dose of medication increases.

Objective: to determine the clinical and neurophysiological characteristics of RLS patients with the augmentation phenomenon.

Material and methods. 40 patients with RLS were examined: 20 with augmentation (main group, MG; 5 men and 15 women) and 20 without augmentation (comparison group, CG; 7 men and 13 women). The median age of the patients in the MG was 63.5 [56; 71] years, and 62.0 [43.5; 71.5]

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):19–25

years in the CG. Clinical assessment was performed using the RLS Severity Rating Scale (RS), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), Beck Anxiety Inventory, Beck Depression Inventory, Quality of Life Scale (SF-36), Insomnia Severity Index (ISI), Trail Making Test (Part A), Trail Making Test (part B), phonemic and semantic speech activity tests. All patients underwent suggested immobilization test (SIT) to assess the urge to move on a 10-point numerical rating scale (NRS) and periodic limb movements (PLM) while awake, as well as a polysomnographic examination.

Results. Augmentation significantly more frequently resulted in an expansion of the area of distribution of the urge to move and other unpleasant sensations over the entire surface of the legs ($p=0.01$), painful discomfort in the legs ($p=0.001$), early onset of symptoms (04:00–18:00; $p=0.04$), shortening of the latency period for the onset of symptoms ($p=0.001$), twitching in the legs while awake ($p=0.04$), taking higher doses of dopaminergic medications ($p=0.004$). In augmentation, the MoCA score is lower ($p=0.01$), such patients use fewer words in the semantic speech activity test ($p=0.049$), have a higher score on the RS ($p=0.001$) and ISI ($p=0.02$), a greater number of PLMs while awake according to SIT ($p=0.01$) compared to CG. No significant differences were found between groups in terms of age, gender, ferritin level, total score on the Beck Anxiety and Depression Inventory, SF-36 Quality of Life Scale, Trail Making Test (Part A), Trail Making Test (part B), phonemic speech activity test, polysomnography indicators (including motor activity during sleep).

Conclusion. From a clinical and neurophysiological point of view, the phenomenon of augmentation is not simply a manifestation of a more severe course of RLS but has features that reflect the pathogenesis of this disorder. During augmentation, patients tend to describe the sensations as painful and their involuntary motor activity increases. This reflects changes in the activity of the diencephalospinal tract due to excessive dopaminergic stimulation.

Keywords: restless legs syndrome; augmentation; sleep disorders; periodic limb movements while awake.

Contact: Nikita Alekseevich Gorbachev; nikit.gorbacheff@yandex.ru

For reference: Gorbachev NA, Obukhova AV, Fedeneva LA, Poluektov MG. Clinical and neurophysiological features of the augmentation phenomenon in restless legs syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(3):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-19-25

Синдром беспокойных ног (СБН) – сенсомоторное расстройство, характеризующееся потребностью двигать ногами в вечернее и ночное время, которая часто (но не всегда) сопровождается неприятными ощущениями, возникновением в состоянии покоя и частичным или полным облегчением при движении [1, 2]. Кроме основных проявлений, входящих в диагностические критерии, СБН сопровождается нарушением сна [3], когнитивными нарушениями [4], тревожными и депрессивными расстройствами [5] и снижением качества жизни, что влияет на социальную значимость этого заболевания [6]. Диагноз СБН ставится клинически, на основании данных опроса и осмотра пациента. Для объективизации двигательных феноменов при СБН, таких как периодические движения конечностей (ПДК) во сне, применяется полисомнография. Показано, что ПДК во сне обнаруживаются при СБН в 80% случаев [7–9]. Основной линией фармакотерапии синдрома являются дофаминергические препараты – агонисты дофаминовых рецепторов и леводопа. При их длительном использовании (>6 мес) в 5–6% случаев развивается парадоксальное усиление проявлений СБН. Такой феномен называют аугментацией [10].

Цель проведенного открытого проспективного сравнительного исследования – определение клинических и нейрофизиологических особенностей пациентов с СБН с феноменом аугментации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол №11-23 очередного заседания локального этического комитета от 15.06.2023).

Материал и методы. В исследование было включено 40 пациентов с СБН. Диагноз СБН устанавливался на основании критериев, разработанных в 2014 г. [1]. Выборка была разделена на группы по 20 человек – с аугментацией и без нее (дизайн случай-контроль). В основной группе (ОГ) было 5 мужчин и 15 женщин, медиана возраста составила 63,5 [56,0; 71,0] года, в группе сравнения (ГС) – 7 мужчин и 13 женщин, медиана возраста – 62,0 [43,5; 71,5] года.

Наличие феномена аугментации для распределения в ОГ определялось согласно критериям [11], включавшим один или оба следующих пункта:

1. Более раннее (как минимум на 2 ч) появление неприятных ощущений.
2. Не менее двух из следующих признаков:
 - 1) усиление позыва к движению после повышения дозы дофаминергического препарата или его уменьшение после снижения дозы;
 - 2) уменьшение латентного периода позыва к движению в состоянии покоя;
 - 3) увеличение площади распространения проявлений синдрома;
 - 4) снижение эффективности препарата (длительность приема – не менее 2 мес).

Критерии включения в ГС: пациенты в возрасте от 18 до 90 лет, соответствующие критериям СБН, длительно принимающие препараты для лечения СБН (прамипексол, габапентин, прегабалин) в одной терапевтической дозе с положительным эффектом, позволяющим контролировать проявления заболевания, и пациенты, не принимающие препараты для лечения СБН.

Критерии исключения: острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда в течение 1 года до исследования; синдром лекарственной зависимости; тромбоз глубоких вен нижних конечностей; острое воспалительное заболевание кожных покровов нижних конечностей; флебэктомия нижних конечностей; кожный трансплантат на нижних конечностях; выраженная деформация нижних конечностей; психическое заболевание; деменция; полиневропатия.

Во время первого визита пациенты, соответствовавшие критериям включения, заполнили и подписали информированное согласие, прошли клиническое обследование и заполнили анкеты рейтинговой шкалы оценки тяжести СБН (РШ), рейтинговой шкалы оценки тяжести аугментации (при ее наличии), Монреальской шкалы оценки когни-

тивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест), шкалы уровня тревоги Бека, шкалы уровня депрессии Бека, шкалы качества жизни SF-36, индекса тяжести инсомнии, теста последовательного соединения цифр (часть А), теста последовательного соединения цифр и букв (часть В), тестов на фонематическую и семантическую речевую активность.

После опроса и выполнения лабораторного исследования крови на содержание ферритина при втором визите все пациенты прошли тест предложенной иммобилизации (ТПИ). Тест проводился с 19:00 до 20:00 и с 21:00 до 22:00 в палате стационара. Во время теста пациенты с наложенными датчиками для электроэнцефалографии и электромиографии нижних конечностей находились в положении лежа. Целью была оценка позыва к движению ногами по 10-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) и числа ПДК в состоянии бодрствования. По окончании теста рассчитывается индекс ТПИ: число ПДК в состоянии бодрствования × 60 / продолжительность теста (в минутах). Для диагностики СБН чувствительность и специфичность индекса ТПИ ≥40 эпизодов в час составляют 81 и 81% соответственно [12]. После ТПИ проводилось полисомнографическое исследование по критериям Американской академии медицины сна (American Academy of Sleep Medicine, AASM) 2023 г.

Статистическая обработка данных. Сбор данных и их последующая систематизация осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2021). Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (разработчик: StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью теста Шапиро–Уилка. Для описания количественных переменных с распределением, отличным от нормального, указывались медиана (Ме) и межквартильный интервал [25-й; 75-й перцентили]. Учитывая ненормальное распределение результатов, для дальнейшего сравнения непрерывных переменных в группах использовался U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения категориальных переменных двух и более независимых групп применялся двусторонний критерий Фишера. Уровень значимости различий принимался за достаточный при значении $p < 0,05$.

Результаты. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, массе тела, росту, индексу массы тела (ИМТ), возрасту начала заболевания, наследственному анамнезу СБН, уровню ферритина в крови (табл. 1).

По результатам заполнения опросников пациенты обеих групп имели признаки легкой и средней тревожности; легкой депрессии; снижения жизненной активности, социального функционирования, общего состояния здоровья и психического здоровья. Между собой по этим показателям они значимо не различались. При оценке по MoCA-тесту медиана общего балла соответствовала нормальному значению в ГС и была ниже в ОГ. Степень выраженности когни-

тивных нарушений оказалась выше в ОГ ($p=0,01$). В обеих группах отмечалось снижение фонематической и семантической речевой активности (норма ≥18 слов в минуту), эти показатели оказались хуже в ОГ ($p=0,049$). По итогам теста последовательного соединения цифр (норма <78 с) и последовательного соединения цифр и букв (норма <273 с) в обеих группах нарушений выявлено не было, между собой по этому показателю они не различались. Интенсивность выраженности проявлений синдрома по РШ оказалась более высокой в ОГ ($p=0,001$). Кроме того, в ОГ отмечалось большая выраженность нарушений сна по индексу тяжести инсомнии ($p=0,02$; табл. 2).

При аугментации значимо чаще встречалось распространение позыва к движению на бедра и стопы в сочетании с болевыми ощущениями, появление симптомов в утренние (04:00–12:00) и дневные (12:00–18:00) часы, укорочение латентного периода появления ощущений в состоянии покоя, подергивания в ногах в состоянии бодрствования, прием более высоких доз дофаминергических препаратов (табл. 3).

По данным полисомнографии между группами не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) по таким показателям, как общее время сна (ОГ – 336 [166; 371] мин; ГС – 346 [297,5; 414] мин), индекс эффективности сна (ОГ – 58,8 [46,5; 72,7] %; ГС – 68 [57,1; 80,4] %) латентный период сна (ОГ – 54 [13; 131,5] мин; ГС – 47 [21,5; 82] мин), продолжительность 3-й стадии (ОГ – 34 [17; 77,5] мин; ГС – 63 [44; 98] мин). Двигательная активность во сне также не различалась: индекс ПДК во сне составил в ОГ 13 [0; 31], в ГС – 15,3 [7,7; 41,5].

По результатам ТПИ группы значимо различались по числу ПДК в состоянии бодрствования в обеих частях теста. Разницы в интенсивности ощущений по ЧРШ не выявлено не было (табл. 4).

Обсуждение. Пациенты с наличием феномена аугментации отличаются от других больных с СБН по ряду клинических и нейрофизиологических характеристик.

Во-первых, они чаще описывают свои ощущения как болевые (в 45% случаев). Это значение превышает обычную частоту описания ощущений как болевых при СБН, которая оценивается в 20% [13]. Тем не менее болевое ощущение

Таблица 1. Антропометрические показатели пациентов
Table 1. Anthropometric parameters of patients

Показатель	ОГ	ГС	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	63,5 [56; 71]	62 [43,5; 71,5]	0,7
Пол, м/ж	5/15	7/13	0,9
Масса тела, кг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	78,5 [72,5; 88,5]	75 [68,5; 92]	1,0
Рост, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	168 [160,5; 173]	170,5 [163; 178,5]	0,4
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,9 [24,8; 30,3]	27,2 [24,4; 32]	0,4
Возраст начала заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,5 [18,5; 45]	33,5 [18,5; 61,5]	0,4
Наследственный анамнез СБН	65	55	0,9
Уровень ферритина в крови, мкг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	74,1 [42,8; 97,8]	81,5 [37,5; 155,4]	0,6

не входит в международные критерии определения феномена аугментации D. Garcia-Vorreguero и соавт. [11].

Мы предполагаем, что более частое появление болевых дескрипторов испытываемых ощущений у пациентов с аугментацией может быть обусловлено особенностями участия гипоталамической зоны А11 в регуляции сенсорного потока. При нормальной работе зона А11 обладает антиноцицептивными свойствами. Нейроны этой зоны заднего гипоталамуса образуют отдельный диэнцефалоспинальный путь, который во время прохождения через ствол мозга разветвляется и заканчивается на нейронах задних рогов и мотонейронах передних рогов (через интернейроны) серого вещества спинного мозга [14, 15]. На фоне дефицита церебрального железа синтез дофамина в нейронах зоны А11 снижается, при этом рецепторы нейронов задних рогов становятся более чувствительными к нему. Показано, что плотность рецепторов к дофамину на уровне поясничных сегментов выше. На фоне циркадианного снижения выработки дофамина в вечернее и ночное время его уровень становится критически низким, чем и объясняют флюктуацию

клинических проявлений СБН. Дофаминергическая терапия компенсирует симптомы за счет либо повышения содержания дофамина в синапсе (препараты леводопы), либо увеличения чувствительности рецепторов к нему (агонисты дофаминовых рецепторов).

Прогрессирование СБН по неизвестному механизму приводит к уменьшению эффективности принимаемых доз препаратов и требует их увеличения. В ряде случаев на фоне повышения дозы возникает парадоксальное усиление симптомов СБН, что и расценивается как аугментация. Ее развитие объясняют тем, что в некоторые периоды времени (днем) дофаминергическая трансмиссия превышает физиологически необходимую. Это приводит к развитию «защитной» десенситизации рецепторов к дофамину за счет снижения их общего числа, изменения конформационных свойств или соотношения различных типов. В итоге повышение дозы препарата начинает усугублять уже имеющиеся проявления СБН, вместо того чтобы компенсировать их. Непонятно, почему этот феномен развивается у относительно небольшого (5–6%) числа больных СБН, получающих терапию.

Предполагают, что в этом участвуют определенные генетические факторы, например, выпадение аллеля CG1826 гена *VTBD9*, отвечающего за нормальное строение мембраны дофаминергических нейронов и определяющих конформационные свойства рецепторов к дофамину. Этим же объясняют более частое описание ощущений при СБН при аугментации как болевых, поскольку наличие этого дефекта связывают с недостаточностью функции D1-рецепторов нейронов задних рогов, участвующих в воротном контроле [15–17].

Во-вторых, нами было обнаружено, что пациенты с аугментацией чаще отмечают подергивания в ногах (ПДК в состоянии бодрствования). Развитие этих двигательных феноменов также объясняют с точки зрения нарушения функции диэнцефалоспинального пути. Нейроны зоны А11 участвуют в регуляции не только чувствительной сферы, но и двигательной активности. Относительный дефицит дофамина в ночное время при СБН приводит к ухудшению церебрального контроля над спонтанной двигательной активностью спинного мозга, одним из проявлений чего служат ПДК.

При компенсации дофаминергической трансмиссии дофаминергическими препаратами на фоне лечения СБН они регрессируют. Однако при длительном применении этих средств на фоне лечения возникает феномен десенситизации рецепторов, что приводит к патологическому усилению двигательных симптомов, в том

Таблица 2. Сравнение показателей эмоционального состояния, когнитивного статуса и выраженности нарушений сна по данным опросников, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Comparison of indicators of emotional state, cognitive status and severity of sleep disturbance based on questionnaires, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	ОГ	ГС	p
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-тест:			
общий	26 [25; 27]	28 [26; 29]	0,01
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), с	36 [27,5; 45]	31 [28,5; 45]	0,8
Тест последовательного соединения цифр и букв (часть В), с	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
ролевое (социально-бытовое) 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
ролевое (социально-бытовое) 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
Семантическая речевая активность	10 [8; 11,5]	12 [10; 12]	0,049
Фонематическая речевая активность	10 [8; 13]	12 [9,5; 13]	0,4
РШ оценки 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. Здесь и в табл. 3, 4 жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

числе ПДК в состоянии бодрствования, как это было описано выше. По-видимому, здесь играет роль тот же самый дефект гена *BTBD9*, объясняющий появление болевых ощущений в ногах [15–17].

В качестве аналога проявлений работы этого патофизиологического механизма можно рассматривать наблюдающийся у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) феномен дискинезии «пика дозы», который проявляется непроизвольными гиперкинезами на фоне длительного (в течение 4–6 лет) приема леводопы в высоких дозах. Однако генетические предпосылки развития этого феномена при БП не обсуждаются. Н. Zhang и соавт. [18] полагают, что в основе данного феномена лежит аберрантное формирование связей между нейронами базальных ганглиев и корой головного мозга. При оценке ПДК бодрствования при БП S. Alshimeri и соавт. [19] обнаружили, что на фоне приема дофаминергических препаратов эти движения чаще случаются в период «выключения», как в дневное, так и в ночное время. Также данный феномен описан при коморбидном СБН при БП.

Третьим важным результатом нашей работы стала оценка возможности применения повторного ТПИ для улучшения диагностики аугментации. Стандартной схемой проведения этого теста является однократное укладывание пациентов в 21:00. Для более точной объективной оценки позыва к движению нами был применен двукратный ТПИ с целью выявления более ранних проявлений синдрома. Мы проводили первую часть теста в 19:00, чтобы иметь больше возможностей для выявления характерного для аугментации феномена раннего появления симптомов. D. Garcia-Vogteguero и соавт. в международных рекомендациях [20] советовали применять ТПИ для дифференциации пациентов с аугментацией, однако исследовательских работ на эту тему проведено не было. Данный тест ранее применялся только при СБН без аугментации. Мы обнаружили, что у больных с аугментацией случается больше ПДК, чем при обычном СБН, что может служить дополнительным подтверждающим критерием этого феномена.

Кроме выявления ПДК в состоянии бодрствования при помощи ТПИ, в качестве скрининговых опросников при аугментации мы также можем рекомендовать применение РШ, поскольку были получены значимые различия между группами по этому

опроснику. Такие отличия больных с аугментацией по показателям этого опросника были обнаружены и ранее в работах В. Högl и соавт. и других авторов [20–22].

Таблица 3. Сравнение клинических характеристик СБН в зависимости от наличия аугментации
Table 3. Comparison of clinical features of RLS depending on the presence of augmentation

Показатель	ОГ (n=20)	ГС (n=20)	p
Наследственность по СБН, n (%)	13 (65)	11 (55)	0,8
Локализация неприятных ощущений, n (%):			
голеня	19 (95)	20 (100)	1,0
бедря	10 (50)	2 (10)	0,01
стопы	9 (45)	2 (10)	0,03
руки	6 (30)	2 (10)	0,2
туловище	3 (15)	0	0,2
Описание сенсорного дискомфорта, n (%):			
боль	9 (45)	0	0,001
выкручивание	4 (20)	7 (35)	0,5
покалывание	2 (10)	6 (30)	0,2
«электрический ток»	3 (15)	3 (15)	1,0
напряжение	2 (10)	4 (20)	0,7
Время начала симптомов, n (%):			
04:00–18:00	10 (50)	3 (15)	0,04
18:00–22:00	5 (25)	9 (45)	0,3
22:00–04:00	5 (25)	8 (40)	0,5
Облегчение проявлений благодаря движениям, n (%):			
полное облегчение	13 (65)	12 (60)	1,0
частичное облегчение	4 (20)	8 (40)	0,3
отсутствие облегчения	3 (15)	0	0,2
Латентный период позыва к движению в состоянии покоя, n (%):			
сразу	14 (70)	3 (15)	0,001
5 мин	3 (15)	4 (25)	1,0
30 мин	2 (10)	7 (35)	0,046
1 ч	1 (5)	6 (30)	0,046
Непроизвольные двигательные феномены, n (%):			
подергивания в ногах в состоянии бодрствования	15 (75)	5 (25)	0,004
Характер течения заболевания, n (%):			
интермиттирующий	13 (65)	11 (55)	0,8
прогрессирующий	7 (35)	9 (45)	0,8
Дофаминергическая терапия, Me [25-й; 75-й перцентили]:			
доза дофаминергического препарата (эквивалентная доза леводопы), мг/сут	50 [25; 87,5]	25 [25; 25]	0,04
продолжительность приема препаратов, годы	3,5 [1; 6]	1,75 [0,5; 3,5]	0,2

Таблица 4. Результаты ТПИ, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 4. SIT results, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	ОГ	ГС	p
Число ПДК (19:00–20:00)	49 [7,5; 106,5]	2 [0; 13]	0,01
Интенсивность ощущений по ЧРШ (19:00–20:00)	5,0 [1,5; 7,4]	2,5 [0,5; 4,4]	0,1
Число ПДК (21:00–22:00)	34,5 [11; 194,5]	2 [0; 36]	0,01
Интенсивность ощущений по ЧРШ (21:00–22:00)	4,0 [1,2; 7,6]	3,4 [1,4; 5,2]	0,4

Интересным фактом, полученным в нашем исследовании, является то, что у попавших в ОГ аугментация развивалась при относительно низких дозах дофаминергических препаратов (50 мг/сут в пересчете на леводопу). Это в 6 раз меньше по сравнению с данными вышеупомянутого исследования, в котором отмечалось развитие этого феномена при приеме леводопы в дозе ≥ 300 мг/сут [20].

Также интересным представляется обнаруженное нами отсутствие различий между группами по данным ПСГ: характеристикам сна и двигательной активности во сне. В обеих группах отмечается снижение общего времени сна, индекса эффективности сна и продолжительности его 3-й стадии. Число ПДК во сне также значимо не различалось. Это соответствует данным S. Steinke и соавт. [8], которые также не обнаружили значимых различий, в том числе по индексу ПДК, между 99 пациентами с СБН и аугментацией и 84 пациентами с СБН без аугментации. Авторы объясняют такой результат сохранением положительного влияния высокой дозы дофаминергического препарата на ПДК, но этой дозы уже оказывается недостаточно для того, чтобы контролировать проявления в состоянии бодрствования [8, 9, 22, 23].

Различия между группами по выраженности тревоги и депрессии по шкалам Бека отсутствовали. Их медиана соответствовала легкой депрессии, низкой и средней тревожности, что служит подтверждением относительной независимости СБН от эмоциональных расстройств. J. Winkelmann и соавт. [5] описывают проявления СБН еще до начала психических нарушений у 60–63% пациентов с генерализованным тревожным расстройством и паническим расстройством и у 77–83% пациентов с большим депрессивным расстройством и дистимией. Авторы считают, что СБН возникает независимо от психических нарушений, однако прогрессирование синдрома может служить фактором усугубления эмоциональных расстройств. Кроме того, лечение этих состояний при помощи антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина) у пациентов с СБН вызывает появление или усиление симптомов. И наоборот, применение дофаминергических препаратов и альфа-2-дельта лигандов при СБН может приводить к усилению тревоги и депрессии.

В-четвертых, при СБН с аугментацией присутствует более выраженная когнитивная дисфункция по данным тестов семантической и фонематической речевой активности, теста последовательного соединения цифр и букв (часть В) и MoCA-тесту. V. Pearson и соавт. [4] объясняют когнитивную дисфункцию, возникающую при СБН, нарушением

сна, так как выполнение этих тестов должно обеспечиваться высоким уровнем внимания. P. Rist и соавт. [24] ссылаются на данные предыдущих исследований, в том числе и на работу V. Pearson и соавт., по которым когнитивные нарушения при СБН наблюдались только при выполнении тестов на пространственный гнозис и праксис, а также речевую активность. Мы можем объяснить наличие более выраженной когнитивной дисфункции при аугментации большей дефектностью дофаминергической трансмиссии, приводя в качестве аналога развитие когнитивных нарушений при дефицитарных состояниях, в частности БП. По данным национального ретроспективного когортного исследования K. Kim и соавт. [25], встречаемость деменции у пожилых больных в группе пациентов с сопутствующим СБН выше, чем в контрольной группе (10,4 и 6,2% соответственно). Поэтому важна оценка когнитивного статуса у пожилых пациентов с СБН.

Качество жизни пациентов с СБН, как с аугментацией, так и без нее, снижено за счет уменьшения активности в течение дня. Мы выявили в обеих группах снижение показателей качества жизни по шкалам VT (энергичность), SF (социальное функционирование), GH (общее состояние здоровья) и MH (психическое здоровье). L. Abetz и соавт. [6] объясняют наличие такой ассоциации сопутствующими тревожным, депрессивным расстройством и хроническими соматическими заболеваниями. Тем не менее авторы отмечают, что чем выше интенсивность проявлений синдрома, тем ниже уровень качества жизни даже с учетом перечисленных факторов. Авторы не выявили разницы между уровнем качества жизни и возрастом начала СБН, так как начало синдрома в молодом возрасте (до 45 лет) протекает преимущественно в легкой форме и не приводит к снижению повседневной активности.

Заключение. Данные нашего исследования позволяют рассматривать аугментацию как вариант особого течения СБН, отражающий действие ятрогенного фактора (дофаминергической терапии). Это действие реализуется за счет изменения эффекта препаратов ввиду либо снижения общего числа рецепторов в синапсе, либо изменения соотношения их типов. Это приводит к формированию специфической клинической картины, когда применение лекарственного препарата не уменьшает, а усиливает проявления заболевания. Для объективизации проявлений аугментации важно проводить оценку двигательной активности в состоянии бодрствования при помощи ТПИ. Наличие аугментации осложняет жизнь больных СБН за счет утяжеления симптоматики и ухудшения когнитивных функций и требует особого подхода к терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014 Aug;15(8):860–73. doi: 10.1016/j.sleep.2014.03.025. Epub 2014 May 17.

2. Ахмадулина АО, Чимагомедова АШ, Левин ОС, Полуэктов МГ. Клиническая феноменология и патофизиологические механизмы дневных и ночных императивных движений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2022;122(11-2):67–72. doi: 10.17116/jnevro202212211267 [Akhmadulina AO, Chimagomedova ASH, Levin OS, Poluektov MG. Clinical phenomenology and pathophysiology of daytime and

nighttime imperative movements. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(11-2):67–72. doi: 10.17116/jnevro202212211267 (In Russ.)].

3. Venkateshiah SB, Ioachimescu OC. Restless legs syndrome. *Crit Care Clin.* 2015 Jul;31(3):459–72. doi: 10.1016/j.ccc.2015.03.003. Epub 2015 May 1.

4. Pearson VE, Allen RP, Dean T, et al. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* 2006 Jan;7(1):25-30. doi: 10.1016/j.sleep.2005.05.006. Epub 2005 Sep 28.
5. Winkelmann J, Prager M, Lieb R, et al. "Anxietas tibiaram". Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol.* 2005 Jan;252(1):67-71. doi: 10.1007/s00415-005-0604-7
6. Abetz L, Allen R, Follet A, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther.* 2004 Jun;26(6):925-35. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90136-1
7. Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics.* 2021 Jan;18(1):140-55. doi: 10.1007/s13311-021-01019-4. Epub 2021 Apr 20.
8. Steinke SS, Trenkwalder C, Zimmermann J, et al. Polysomnographic findings in restless legs syndrome (RLS) patients with severe augmentation. *Sleep Med.* 2018 Aug;48:79-85. doi: 10.1016/j.sleep.2018.04.010. Epub 2018 May 5.
9. Спектор ЕД, Коберская НН, Шашкова ЕВ, Полуэктов МГ. Периодические движения конечностей во сне и прогрессирование церебральной микроангиопатии: проспективное когортное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2023;123(5-2):69-75. doi: 10.17116/jnevro202312305269 [Спектор ED, Koberskaya NN, Shashkova EV, Poluektov MG. Periodic limb movements in sleep and cerebral small vessel disease progression: a prospective cohort study. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(5-2):69-75. doi: 10.17116/jnevro202312305269 (In Russ.)].
10. Liu GJ, Wu L, Wang SL, et al. Incidence of Augmentation in Primary Restless Legs Syndrome Patients May Not Be That High: Evidence From A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jan;95(2):e2504. doi: 10.1097/MD.0000000000002504. Erratum in: *Medicine (Baltimore).* 2016 Feb;95(6):e4526. Erratum in: *Medicine (Baltimore).* 2016 Feb 12;95(6):e2504.
11. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohlen R, et al; International Restless Legs Syndrome Study Group. 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. *Sleep Med.* 2007 Aug;8(5):520-30. doi: 10.1016/j.sleep.2007.03.022. Epub 2007 Jun 1. Erratum in: *Sleep Med.* 2007 Nov;8(7-8):788.
12. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord.* 1998 Mar;13(2):324-9. doi: 10.1002/mds.870130220
13. Karroum EG, Golmard JL, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Painful restless legs syndrome: a severe, burning form of the disease. *Clin J Pain.* 2015 May;31(5):459-66. doi: 10.1097/AJP.0000000000000133
14. Skagerberg G, Björklund A, Lindvall O, Schmidt RH. Origin and termination of the diencephalo-spinal dopamine system in the rat. *Brain Res Bull.* 1982 Jul-Dec;9(1-6):237-44. doi: 10.1016/0361-9230(82)90136-8
15. Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2006 Oct;5(10):878-86. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70576-2
16. Zeng P, Wang T, Zhang L, Guo F. Exploring the causes of augmentation in restless legs syndrome. *Front Neurol.* 2023 Sep 28;14:1160112. doi: 10.3389/fneur.2023.1160112
17. Kim JY, Tillu DV, Quinn TL, et al. Spinal dopaminergic projections control the transition to pathological pain plasticity via a D1/D5-mediated mechanism. *J Neurosci.* 2015 Apr 22;35(16):6307-17. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3481-14.2015
18. Zhang H, Wang L, Gan C, et al. Altered functional connectivity of cerebellar dentate nucleus in peak-dose dyskinesia in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2022 Aug 2;14:943179. doi: 10.3389/fnagi.2022.943179
19. Alshimemeri S, Di Luca DG, Olszewska DA, et al. Periodic Limb Movements while Awake (PLMA) as a Manifestation of Wearing-Off in Parkinson's Disease: A Case Series and Review of the Literature. *Mov Disord Clin Pract.* 2022 Jun 10;9(5):652-8. doi: 10.1002/mdc3.13487
20. Garcia-Borreguero D, Kohlen R, Boothby L, et al. Validation of the Multiple Suggested Immobilization Test: A Test for the Assessment of Severity of Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep.* 2013 Jul 1;36(7):1101-9. doi: 10.5665/sleep.2820
21. Högl B, Garcia-Borreguero D, Kohlen R, et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. *J Neurol.* 2010 Feb;257(2):230-7. doi: 10.1007/s00415-009-5299-8. Epub 2009 Sep 11.
22. Spektor ED, Poluektov MG. Periodic Limb Movements during Sleep and the Clinical-Morphological Signs of Cerebral Microangiopathy. *Neurosci Behav Physiol.* 2022 Jun;(52):326-9. doi: 10.1007/s11055-022-01243-1
23. Garcia-Borreguero D, Kohlen R, Högl B, et al. Validation of the Augmentation Severity Rating Scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2007 Aug;8(5):455-63. doi: 10.1016/j.sleep.2007.03.023. Epub 2007 May 31.
24. Rist PM, Elbaz A, Dufouil C, et al. Restless Legs Syndrome and Cognitive Function: A Population-based Cross-sectional Study. *Am J Med.* 2015 Sep;128(9):1023.e33-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.04.011. Epub 2015 Apr 23.
25. Kim KY, Kim EH, Lee M, et al. Restless leg syndrome and risk of all-cause dementia: a nationwide retrospective cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2023 Mar 6;15(1):46. doi: 10.1186/s13195-023-01191-z

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.01.2024/25.04.2024/26.04.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Горбачев Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-3369-5529>

Обухова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5576-1649>

Феденева Л.А. <https://orcid.org/0009-0006-0114-9693>

Полуэктов М.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>