

Синдром беспокойных ног: патогенез, диагностика, лечение. Обзор литературы

М.О. Ковальчук, А.Л. Калинин

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий» ФМБА России; Центр медицины сна, Москва

Контакты: Мария Олеговна Ковальчук mafkov@mail.ru

Синдром беспокойных ног является хроническим сенсомоторным расстройством, которое подразумевает сенсорный дискомфорт в ногах или других частях тела, возникающий или усиливающийся в покое, в вечернее/ночное время, и вызывающий потребность в движении. Несмотря на широкую распространенность (около 5–10% в популяции) и значимое влияние на качество жизни, врачи общей практики, специалисты первого звена и сами неврологи недостаточно осведомлены о данном заболевании, в связи с чем оно часто остается ошибочно диагностируемым состоянием.

Ключевые слова: синдром беспокойных ног, периодические движения конечностей, дофаминергические препараты

Restless leg syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment. Literature review

M.O. Kovalchuk, A.L. Kalinkin

Federal Research Clinical Center of Federal Medico-Biological Agency; Center of sleep disorders, Moscow

Restless leg syndrome (RLS) is a chronic sensory-motor disorder characterized by sensory discomfort in legs, appearing or worsening during rest in the evening or night time, evoking the urge to move. Despite its wide prevalence (around 5–10% in the population) and essential influence on the quality of life, not all the physicians, specialists of the primary care and even neurologists are common with this disorder. Because of that RLS stays commonly unrecognized.

Key words: restless leg syndrome, periodic limb movement, iron, dopaminergic medicine

Введение

Синдром беспокойных ног (СБН) — гетерогенное, органическое заболевание, ключевыми проявлениями которого являются циркадианные сенсомоторные расстройства. К частым осложнениям СБН относятся нарушения сна, тревожно-депрессивные расстройства, ограничение социальной и бытовой активности, ведущие к снижению качества жизни. Выделяют первичную и вторичную формы СБН. Первичная, или идиопатическая, форма характеризуется, как правило, более ранним дебютом и требует назначения специфической дофаминергической терапии. Вторичная форма СБН возникает на фоне различных патологий, наиболее частой из которых является дефицит железа. Лечение вторичного СБН состоит в коррекции основного заболевания. Несмотря на длительное изучение СБН, его патогенез остается неясным. Тем не менее рост числа научно-клинических исследований в области данной проблемы, широкие возможности эффективной терапии при обеих формах заболевания внушают оптимизм в рамках понимания и прогноза СБН и обуславливают необходимость в повышении информированности широкого круга специалистов по данной проблематике.

Поиск литературы

Поиск литературы осуществлялся при помощи медицинской базы данных PubMed, с указанием термина «Restless leg syndrome» в MeSH (Medical Subject Headings) и yandex.ru; интервал поиска не был ограничен. Рассматривались статьи на английском, французском и русском языках.

История вопроса

Впервые указание на СБН встречается в трудах выдающегося английского анатома и физиолога Т. Willis в 1672 г. [1]. Другим известным описанием является работа Т. Wittmaack (1861 г.), в которой он использовал понятие «беспокойные голени», или «anxietas tibiарum» [2]. Помимо этого 2 французских невролога — Boissier de Sauvages (1763) и Gilles de la Tourette (1898 г.) — описали СБН, ассоциированный с периодическими движениями в конечностях и нарушениями сна [3].

Клиническое описание СБН, принятое сегодня и также известное как синдром Экбома, сделано в 1945 г. шведским неврологом К.А. Ekblom [4]. Автор определил СБН, как «нарушение сна вследствие двигательного беспокойства в расслабленном состоянии,

связанного с неприятными сенсорными ощущениями в голенях» [4].

В дальнейшем исследовательская группа под руководством E. Lugaresi [5] обнаружила у больных с СБН периодические движения конечностей во сне, а S. Akrinag был первым, кто предпринял попытку лечения СБН дофаминергическими препаратами [6].

В 1990 г. Американская академия медицины сна (*American Academy of Sleep Medicine, AASM*) разработала и включила в Международную классификацию расстройств сна (*International Classification of Sleep Disorders, ICSD*) диагностические критерии СБН как подлинного расстройства сна [7]. В 1995 г. Международная группа по изучению СБН (*International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG*) выделила 4 обязательных и несколько поддерживающих критериев для постановки диагноза СБН [8]. В 2002 г. Национальный институт здоровья (*National Institute of Health, NIH*) пересмотрел все доступные данные по СБН и разработал точный алгоритм диагностики данной патологии [9].

Эпидемиология

По данным многочисленных исследований, распространенность СБН в популяции Западной Европы и Северной Америки колеблется от 2,5–3 до 15%, в среднем 5–10% [10, 11]. В странах Азии распространенность СБН ниже и составляет от 0,1 до 1,5% [11, 12]. СБН может развиваться в любой возрастной категории, однако по мере увеличения возраста его распространенность повышается. В популяции США и Великобритании распространенность СБН составляет 1,9% в детском возрасте (до 14 лет), 2% — среди подростков (старше 14 лет) [13, 14]. Распространенность СБН отчетливо нарастает с 20 летнего возраста, достигая пика в 70–79 лет и затем снижается [15]. Женщины болеют в среднем в 2 раза чаще [16].

Степень выраженности симптоматики варьирует от единичных эпизодов до крайне тяжелой степени с полной утратой сна. Клинически значимым СБН становится начиная с умеренной степени выраженности, определяемой по международной шкале оценки тяжести СБН — *International RLS Severity Scale, IRLSSS*. Распространенность таких форм заболевания, при которых симптомы возникают не реже 2 раз в неделю и обуславливают потребность обращения за медицинской помощью, составляет 1–3% в популяции или около 15% всех случаев СБН [11, 15, 17].

Критерии диагностики

В определении СБН, сделанном К.А. Еkbom, можно выделить несколько признаков, указывающих на основные патофизиологические звенья заболевания и их главные последствия. Первое — это сомнологическая составляющая, а именно расстройство сна; 2-е — сенсорные расстройства, обуславливающие на-

рушение сна, и 3-е — моторная активность, одновременно снижающая сенсорные симптомы, но при этом влияющая на качество сна.

Диагноз СБН является исключительно клиническим. Поэтому для его постановки требуется соответствие 4 клиническим характеристикам. Дополнительные критерии, сопутствующие симптомы, лабораторные и инструментальные методы, используемые для их подтверждения, не обязательны, однако служат хорошим подспорьем в случаях нечеткой симптоматики, а также помогают определить тип СБН.

Последняя модификация диагностического алгоритма при СБН для взрослой популяции, составленная в 2002 г. в ходе круглого стола *NIH* [9], выглядит следующим образом.

Основные критерии

1. Потребность двигать ногами или другими частями тела, возникающая, как правило, на фоне неприятных ощущений в них.
2. Потребность в движении или неприятные ощущения возникают или усугубляются в покое.
3. Потребность в движении или неприятные ощущения частично или полностью регрессируют в результате двигательной активности или по крайней мере в течение всего времени ее поддержания.
4. Потребность в движении или неприятные ощущения усугубляются или возникают исключительно в вечернее/ночное время.

Поддерживающие критерии

- Семейный анамнез СБН.
- Положительный эффект дофаминергических препаратов.
- Наличие периодических движений конечностей (ПДК) во время сна (ПДКс) или бодрствования (ПДКб), выявленные при полисомнографии или иных исследованиях.

Сопутствующие критерии

- Прогрессирующее течение заболевания.
- Расстройства сна.
- Отсутствие патологии в неврологическом статусе при первичной форме СБН.
- Исключение возможных причин вторичного СБН.

Для детей 2–12 лет разработаны отдельные критерии диагноза СБН, включающие 4 основных критерия СБН, установленные для взрослых, а также поддерживающие критерии с учетом характера описания жалоб в детском возрасте и возможного отличия в манифестации заболевания в сравнении с взрослой формой [14].

Патогенез

Несмотря на активное изучение и использование современных инструментальных методов, патофизио-

логия СБН остается малопонятной. Предполагают вовлеченность множества структур и систем головного и спинного мозга и связанного с ними периферического сенсомоторного аппарата. Ведущими молекулярными механизмами при СБН являются: 1) патология дофаминергической системы, которая вовлекает в патогенез опиоидную, норадренергическую системы, GABA- и NMDA-рецепторы на нескольких уровнях; 2) специфические нарушения в обмене железа в центральной нервной системе (ЦНС) [18]. Данные гипотезы подтверждаются высокой эффективностью дофаминергических, опиоидных препаратов, а также антиконвульсантов и препаратов железа в терапии СБН.

Ключевую роль в патогенезе СБН и, возможно, ПДК, играет сегментарный аппарат спинного мозга и один из основных регуляторов его деятельности — дофаминовая система. На этом уровне предполагается вовлечение 1 или обоих механизмов — повышенная возбудимость спинного мозга или сниженное активирующее влияние нисходящих корковых путей [19]. Источником данных изменений возбудимости может быть патология нисходящих модулирующих путей, например спинальных дофаминергических, связанных, в свою очередь, с дофаминсодержащей группой клеток зоны A11, находящейся вблизи супрахиазматического ядра — одного из основных регуляторов циркадианных ритмов [20].

Среди структур головного мозга кандидатами на участие в патогенезе СБН являются таламус, большие клетки красного ядра, нижняя олива и мозжечок [18]. Так, двумя независимыми группами исследователей в Регенсбурге и Мюнхене с помощью высокопольной Т1-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием воксельной морфометрии, были продемонстрированы значимые морфологические изменения в таламических структурах, в том числе в *putamen*, у больных с СБН [21]. Участие базальных ганглиев в патогенезе СБН не доказано и, более того, отрицается большинством исследователей [18, 22]. Убедительные доказательства непосредственного участия коры головного мозга в патогенезе СБН не получены. В частности, при транскраниальной магнитной стимуляции не было выявлено патологии кортикоспинального тракта у пациентов с СБН и ПДК [19].

Изучение обмена дофамина в головном мозге выявило, что важным участником этого процесса является железо [23]. Нарушение его метаболизма может играть ключевую роль в патогенезе СБН, возникая вследствие изменений на нескольких уровнях: нарушение захвата железа нейромеланиновыми клетками, дефект регуляции трансферриновых рецепторов эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера, патология железорегулирующих белков и бивалентных переносчиков ионов металлов в микрососудистом русле головного мозга [24, 25]. В метаболизме дофамина также участвуют гормоны щитовидной железы. Последнее позволило

предложить гипотезу о патогенетической связи между нарушением статуса тиреоидных гормонов и возникновением СБН [26]. Следует отметить, что обмен дофамина обладает специфической суточной ритмичностью, что совпадает с характерным для СБН циркадианным колебанием симптомов [18, 27].

Сенсомоторные расстройства при СБН, а также нередкая ассоциация СБН с нейропатией, позволили предположить наличие взаимосвязи между данными патологиями. Так, было установлено, что равновесие между нисходящими тормозными и возбуждающими путями, участвующими в патогенезе СБН на сегментарном уровне спинного мозга, нарушается после повреждения нерва [18]. Особое внимание уделялось нейропатии тонких волокон — А-дельта- и С-волокон. В нескольких исследованиях подтверждались нейрофизиологические и морфометрические корреляты поражения волокон малого диаметра при СБН, в том числе в группе пациентов, которая ранее рассматривалась, как идиопатическая [18, 19]. Неоднократно обнаруживалось повышение порога температурной чувствительности (на холодное и теплое), а также признаки аксональной дегенерации и гибели волокон икроножного нерва (по данным биопсии). Тем не менее, однозначной патогенетической взаимосвязи между СБН и нейропатией, в том числе тонких волокон, выявить не удалось [19, 28].

Классификация СБН

Первичная (идиопатическая) форма СБН

В 40–60 % первичных форм СБН обнаруживают семейный анамнез. Данная форма характеризуется более ранним дебютом симптоматики: 35,4 в сравнении с 47,1 года при вторичной форме [29]. Прогрессирование заболевания варьирует: возможен как ранний дебют, до 30 лет, — 50 % случаев [29], с медленным нарастанием симптоматики в течение многих лет и отсутствием ежедневных симптомов вплоть до возраста 40–60 лет [30], так и поздняя манифестация, при которой наблюдается более быстрое прогрессирование. Вариант течения заболевания предсказать затруднительно. Возможна спонтанная ремиссия. Лечение при данной форме СБН исключительно симптоматическое.

При рассмотрении генетических факторов первичного СБН в случае появления у пациента первых симптомов до 45 лет родственники первой линии имеют более высокий риск развития СБН, чем при манифестации после 45 лет или в группе контроля (23,6; 10 и 3,5 % соответственно) [29]. Формы с ранним дебютом генетически отличаются от форм с более поздней манифестацией (после 30 лет), характеризуются ауто-сомно-доминантным типом наследования и обусловлены мутацией в одном определенном гене [31]. Генетический риск развития идиопатической формы СБН связан с локусами MEIS1, BTBD9 и MAP2K9/LBXCOR1

хромосом 2p, 6p и 15q соответственно [32]. Наибольшее влияние оказывает локус BTBD9 [32], представленность которого в популяции северной Европы выше, чем, например, на Дальнем Востоке (65 % здоровых представителей). Данный локус также ассоциирован с ПДК, синдромом Туретта, синдромом гиперактивности и дефицита внимания.

Вторичная (симптоматическая) форма СБН

Симптоматическая форма СБН возникает на фоне основной патологии, от которой в том числе зависит возраст дебюта симптоматики СБН. Вторичный СБН характеризуется ремиттирующим течением и регрессом на фоне коррекции основной патологии [11].

В табл. 1 перечислены наиболее частые состояния, на фоне которых может развиваться вторичный СБН.

Проблематика заболевания

Несмотря на широкую распространенность и значимость влияния СБН на качество жизни [10], данное заболевание часто остается неправильно диагностируемым. Трудности в постановке диагноза связаны как с низкой осведомленностью врачей (терапевтов и неврологов), так и с необычным и в определенной мере недостаточно специфическим характером жалоб, встречаемым при других заболеваниях, а также тем обстоятельством, что в большом проценте случаев ведущими клиническими признаками являются не сенсомоторные нарушения, а вторичные проявления.

Так, по популяционному исследованию, проведенному в Германии, соотношение диагностируемого СБН к не диагностируемому составило 1:3 [47]. Во французском исследовании процент пациентов с СБН, которым

Таблица 1. Состояния, которые могут стать причиной вторичного СБН

Состояние	Описание
Дефицит железа	Может сочетаться с анемией или существовать изолированно. Оценивается по уровню ферритина, который не должен быть ниже 50 мкг/л [25, 33]. У больных СБН было обнаружено снижение уровня ферритина и повышение трансферрина в ЦСЖ при нормальных показателях железа в сыворотке [33]. В нескольких исследованиях была показана корреляция тяжести СБН с уровнем ферритина [25, 34].
Беременность	У 20 % женщин беременность сочетается с СБН [35]. Предполагается ассоциация с дефицитом железа
ХПН	В 20–25 % при умеренных и тяжелых формах и до 62 % при более легком течении наблюдается СБН [11]
Уремия	У 20–62 % пациентов, находящихся на гемодиализе, обнаруживают СБН [11]
ПНП	Могут быть расстройством, ассоциированным с СБН, а также имитировать его (см. ниже). Являются причиной СБН в 5 % случаев [36]. Сочетание СБН было обнаружено с аксональной формой болезни Шарко–Мари–Тута 2-го типа, иными аксональными ПНП, ПНП при криоглобулинемии, амилоидной ПНП [37], нейропатией тонких волокон [28], уремической нейропатией [38]
Системные заболевания	СБН встречается при ревматоидном артрите, болезни Шегрена — до 25 % [39]
Тревожно-депрессивные расстройства	Могут быть вторичным проявлением СБН [40] и имитирующим состоянием (см. ниже)
БП	Взаимосвязь БП и СБН обсуждается [41]. Несмотря на снижение дофаминергической активности в стриатуме при функциональной МРТ и эффективности дофаминергических препаратов, встречаемость СБН при БП не превышает таковой в популяции и составляет 0,6–0,98 %, хотя в единственном исследовании данная цифра составила 7,9 % в сравнении с контрольной группой (0,8 %) [42]. Следует отметить, что при сочетании СБН с БП, у пациентов наблюдали более низкий уровень ферритина, более поздний дебют симптомов и меньшую встречаемость среди родственников, чем при идиопатической форме СБН [43]
Спинальная патология	Различные формы, в том числе травматические, стеноз позвоночного канала [44]
СДВГ	Возможны различные сочетания СБН и СДВГ — каждое из этих состояний может быть основным и ассоциированным [45]
Спиноцеребеллярная атакия 3-го типа	Данная форма сочетается с ПНП [36]
Мигрень	В 17,3–34 % случаев пациенты с мигренью страдают СБН. При других вариантах первичных головных болей также может наблюдаться СБН, однако существенно реже при головной боли напряжения — до 4,6 %; при кластерной — до 2 %. Патогенетическая связь между СБН и мигренью, возможно, заключается в участии дофаминергической системы зоны А11 при обоих заболеваниях [46]

Примечание. ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; ХПН — хроническая болезнь почек; ПНП — полинейропатия; БП — болезнь Паркинсона; СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности.

был установлен данный диагноз, составил лишь 5,3, тогда как 53% выборки предъявляли характерные для данного заболевания жалобы, а у 60% больных ранее был установлен диагноз сосудистого заболевания ног, преимущественно венозного [47]. По данным международного исследования REST, проведенного в США и 5 европейских странах, из 64,8% пациентов, предъявляющих типичные для СБН жалобы, диагноз СБН был установлен лишь 12,9%. При этом, по мнению врача общей практики, только 37,9% больных предъявляли жалобы, характерные для СБН, и лишь 24,9% поставлен диагноз СБН [16]. Схожие результаты были получены в масштабных исследованиях, проведенных в США, Великобритании и Ирландии.

Трудности связаны не только с постановкой диагноза, но и с назначением адекватного лечения. Так, по данным исследования DESYR, наиболее частыми лекарственными средствами, назначаемыми при СБН, являются как раз те препараты, которые могут усугублять симптоматику [48].

Показателем низкой осведомленности специалистов первичного звена в отношении СБН может служить популяционное исследование, проведенное в Великобритании в период с 1994 по 1998 г. среди поликлинических подразделений, выявившее крайне низкую распространенность — 0,25% и заболеваемость СБН — 41 на 100 тыс. человек [47].

Диагноз и дифференциальный диагноз

Характер жалоб

Потребность двигать ногами или другими частями тела, возникающая, как правило, на фоне неприятных ощущений (сенсорного дискомфорта) в них. В большинстве случаев сенсорный дискомфорт возникает в ногах (преимущественно в голенях), но также он может присутствовать в руках, туловище и лице [49, 50]. Пациенты с СБН достаточно специфично описывают чувствительные симптомы [9]. Помимо парестезий, дизестезий и других схожих описаний, жалобы могут приобретать сенестопатический оттенок, а до 50% случаев они имеют болевой характер [51].

Примерами описания сенсорного дискомфорта в ногах при СБН [9] служат следующие характеристики: «икры опущены в кипяток», «ползание мурашек», «дергание, натягивание жил в ногах», «жжение в ногах», «болезненная теплота в ногах», «насекомые ползают в икрах», «кровь вскипает в ногах», «мучительные, недифференцированные болезненные ощущения», «дрожь в мышцах», «выкручивание ног».

Встречаются случаи, когда сенсорные ощущения отсутствуют. В подобной ситуации могут наблюдаться непроизвольные спазматические подергивания (или «джерки» от англ. jerks — вздрагивание, подергивание) — так называемый двигательный вариант СБН. Данные подергивания, также называемые дискинезией в период бодрствования (или ПДКБ), могут затрагивать 1 конеч-

ность или все тело, появляются также в покое и исчезают при движении [36].

Потребность в движении или неприятные ощущения возникают или усугубляются в покое. Необходимость в движении конечностями или неприятные ощущения в них возникают или усугубляются в состоянии покоя, сидя или лежа. Отсутствие движения и снижение активирующего влияния ЦНС при этом играют пусковую роль [18].

Потребность в движении или неприятные ощущения частично или полностью регрессируют в результате двигательной активности или по крайней мере в течение всего времени ее поддержания. Регресс сенсорных ощущений при СБН происходит на фоне активации двигательной системы, что обусловлено патогенезом заболевания [18]. Движение может совершаться 1 или 2 конечностями сразу, и его интенсивность зависит от стадии заболевания. Так, на далеко зашедших стадиях болезни движение конечностями уже может не приносить облегчение. Иногда массаж или любая тактильная стимуляция конечностей, в которых возникает сенсорный дискомфорт, а также водные процедуры (ванночки для ног, душ с чередованием теплой и прохладной воды) способны вызывать регресс симптомов [36].

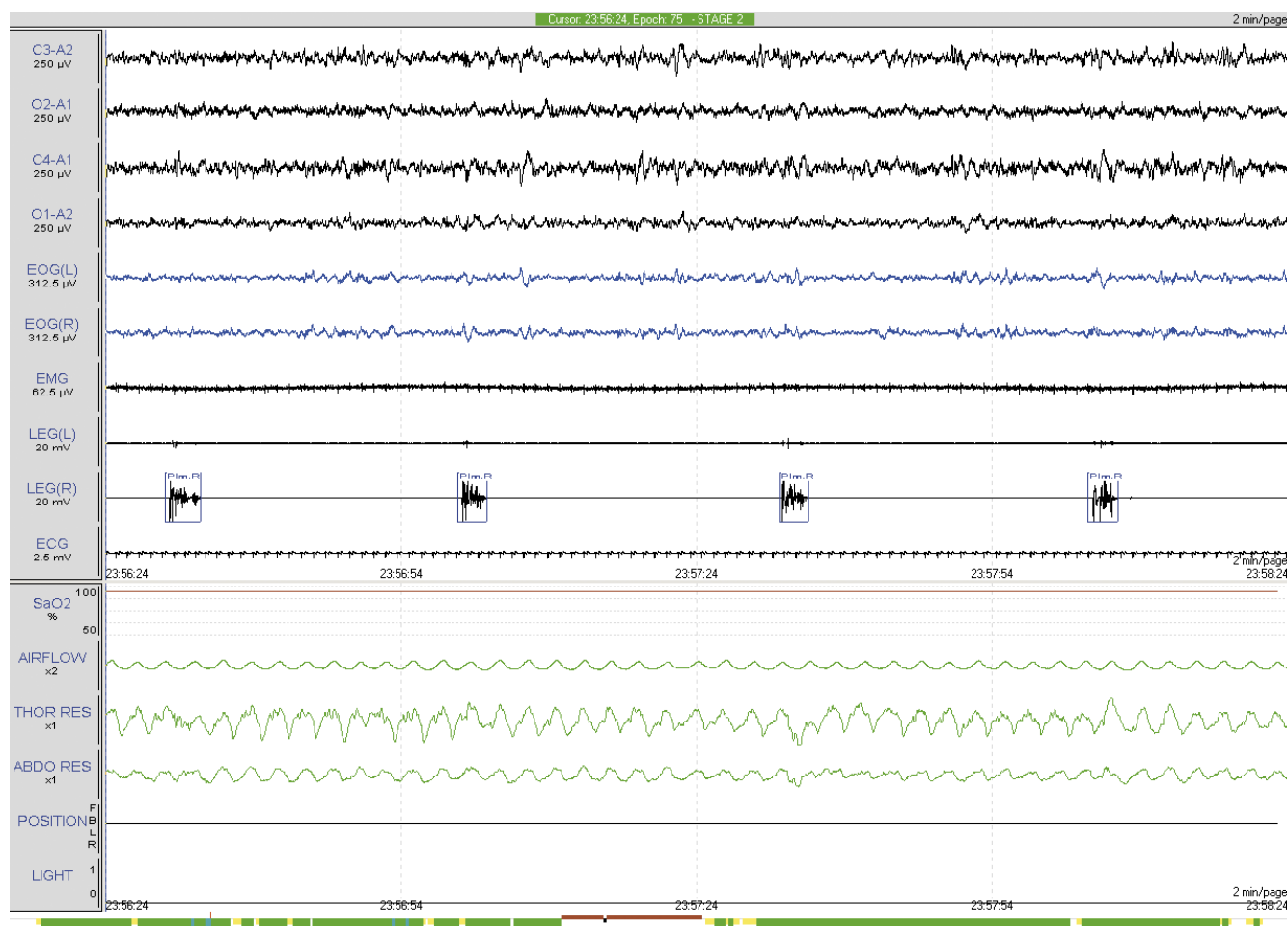
Потребность в движении или неприятные ощущения усугубляются в вечернее/ночное время или возникают исключительно вечером или ночью. Данный феномен обусловлен связью проявлений заболевания с циркадианным ритмом и в дебюте является обязательным для постановки диагноза. Симптомы нарастают через 1–2 ч после полуночи, а затем идут на спад [27]. Такая ритмичность совпадает со снижением суточной биодоступности железа, что, в свою очередь, может препятствовать синтезу дофамина [23]. Симптоматика может возникать и в дневное время суток, как правило, это наблюдается на продвинутых стадиях. В одном из исследований симптоматика СБН обнаруживалась в дневное время суток в более чем 40% случаев [16].

Сопутствующие проявления

Нередко типичные для СБН сенсомоторные расстройства не являются доминирующими в клинической картине и, соответственно, мало отражаются в жалобах пациента, а на первый план выходят вторичные или ассоциированные с СБН расстройства [48].

Нарушения сна. По данным проведенных исследований более 75% страдающих СБН предъявляют хотя бы 1 жалобу на расстройства сна [16, 48]. Последние включают трудности с первичным и повторным засыпанием, прерывистый сон вследствие двигательных феноменов в конечностях [25].

Расстройства сна при СБН обусловлены его циркадианной ритмичностью (в вечерние и ранноночные часы, до 2–4 ч, симптомы СБН достигают пика), а также сопутствующим синдромом периодических движений конечностей во сне.



Фрагмент полисомнограммы. На электромиографическом канале с правой ноги определяются ПДНК — периодические движения нижних конечностей (выделены в квадрат), которые представляют собой стереотипную непроизвольную экстензию большого пальца стопы и флексию в голеностопном, коленном (иногда) суставах, ассоциированную с электромиографической активностью, длительностью от 0,5 до 10 с, возникающую каждые 15–40 с и часто ассоциируемую с электроэнцефалографической активацией [13, 52]. Данные центра медицины сна ФГБУ ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

Несмотря на дефицит сна, избыточная дневная сонливость редко встречается при СБН. Тест множественной латентности ко сну (*MSLT*, от англ. multiple sleep latency test) выявил умеренно выраженную избыточную дневную сонливость или ее отсутствие [36].

Синдром периодических движений конечностей (СПДК) во сне. В 80–90% случаев СБН во сне наблюдается СПДК (СПДКс). ПДК представляют собой ритмичную непроизвольную флексию-экстензию нижних (ПДНК), реже верхних (ПДВК) конечностей, как правило, двустороннюю, ассоциированную с ЭНМГ-активностью (см. рисунок). Чаще они возникают в 1-й и 2-й стадии NREM-сна, реже во время медленноволнового сна и наиболее редко в REM-фазу сна, когда они порой представлены нерегулярным паттерном. Степень выраженности ПДК оценивается количеством данных эпизодов в час — так называемый индекс ПДК (ИПДК). Патологическим считается ИПДК выше 5/ч. Неоднократно осуществлялись попытки обнаружения корреляции ИПДК с тяжестью

СБН, однако убедительные доказательства такой взаимосвязи отсутствуют.

В то же время СПДК не является специфическим признаком СБН и может быть как изолированным состоянием, обуславливающим нарушения сна, так и синдромом, ассоциированным с другими неврологическими и соматическими заболеваниями, а также встречаться у более чем 58% лиц старше 60 лет, не предъявляющих жалоб [36]. Так, синдром ПДНК (СПДНК) встречается при нарколепсии, поведенческих расстройствах, связанных с REM-фазой сна, синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна, синдроме гиперактивности и дефицита внимания и других патологиях.

Тревожно-депрессивные расстройства. Тревожно-депрессивные расстройства нередко возникают при СБН, являясь доминирующими в жалобах больного. Также они могут быть ассоциированы со снижением бытовой и социальной активности в дневное время, а порой и когнитивными расстройствами [10, 40]. Их появление на фоне нарушений сна часто не осоз-

Таблица 2. Международная шкала оценки тяжести СБН

1. Как вы оцениваете дискомфорт, причиняемый СБН в ногах или в руках?	6. Как вы можете оценить степень выраженности СБН в целом?
• (4) очень тяжелый • (3) тяжелый • (2) умеренный • (1) средний • (0) отсутствует	• (4) очень тяжелая • (3) тяжелая • (2) умеренная • (1) легкая • (0) отсутствует
2. Как вы оцениваете потребность в движении вследствие симптомов СБН?	7. Как часто у вас возникают симптомы СБН?
• (4) очень выраженная • (3) выраженная • (2) умеренная • (1) средняя • (0) отсутствует	• (4) очень часто (6–7 дней в неделю) • (3) часто (4–5 дней в неделю) • (2) порой (2–3 дня в неделю) • (1) эпизодически (1 день в неделю) • (0) не возникают
3. Насколько уменьшается дискомфорт в руках или ногах, связанный с СБН на фоне движения?	8. Когда у вас возникают симптомы СБН, насколько выражены они бывают?
• (4) отсутствие облегчения • (3) среднее облегчение • (2) умеренное облегчение • (1) полное или почти полное устранение симптомов СБН • (0) симптомы СБН отсутствуют	• (4) очень выраженные (≥ 8 ч в сутки) • (3) выраженные (3–8 ч в сутки) • (2) умеренные (1–3 ч в сутки) • (1) средние (< 1 ч в сутки) • (0) отсутствуют
4. Как сильно влияют симптомы СБН на нарушения сна?	9. Насколько влияют симптомы СБН на вашу бытовую активность (семейные обязанности, учеба, работа и проч.)?
• (4) очень сильно • (3) сильно • (2) умеренно • (1) в небольшой степени • (0) не влияют	• (4) очень значимо • (3) значимо • (2) умеренно • (1) слегка • (0) не влияют
5. Насколько выражена ваша дневная усталость или сонливость вследствие СБН?	10. Как сильно симптомы СБН влияют на ваше настроение, например, вызывают агрессию, подавленность, грусть, тревогу, раздражительность?
• (4) очень выраженная • (3) выраженная • (2) умеренная • (1) в легкой степени • (0) отсутствовала	• (4) очень сильно • (3) сильно • (2) умеренно • (1) в легкой степени • (0) никак не влияют

Примечание. Все приведенные вопросы предполагают оценку состояния за последнюю неделю. В скобках приведены баллы. Уровни оценки: легкая степень (1–10 баллов), средняя (11–20), тяжелая (21–30), очень тяжелая (31–40).

нается пациентом. В связи с этим лечащий врач должен быть особенно внимательным при расспросе таких больных.

Постановка диагноза СБН требует исключения широкого круга заболеваний, при которых наблюдается неполное соответствие основным критериям СБН, а также мимикрирующих СБН-синдромов, которые полностью отвечают данным 4 критериям, но при этом не являются СБН.

Дифференциальный ряд при СБН включает [10]:

- сосудистые заболевания (варикозная болезнь нижних конечностей, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей);
- артропатии, в том числе ревматоидный артрит;
- радикулопатии;

- полинейропатию, в первую очередь диабетическую;
- нейрогенную /сосудистую /миелогенную перемежающуюся хромоту;
- соматоформные, тревожно-депрессивные расстройства;
- хронические болевые синдромы в шейном/пояснично-крестцовом отделах;
- фибромиалгию;
- болезнь Паркинсона;
- гипнические вздрагивания («джерки»), или вздрагивания в момент засыпания;
- прием лекарственных средств, провоцирующих СБН: антагонисты дофамина; метоклопрамид, транквилизаторы (хлордiazепоксид), типичные (фенотиазины,

Таблица 3. Лабораторные и инструментальные методики, используемые для диагностики вторичного СБН

Исследование	Описание
Биохимический анализ крови	Ферритин, трансферрин (уровень может повышаться), процент насыщения трансферрина железом, железо сыворотки, НЖСС, СРБ (при увеличении его концентрации сочетанно повышается уровень ферритина, что препятствует истинному определению концентрации последнего); глюкоза и гликированный гемоглобин; креатинин, мочевины; витамин В ₁₂ и фолиевая кислота; ТТГ
Общий анализ крови	Акцент на уровне гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ
Тест на беременность	
Полисомнография, актиграфия	Для исключения ПДК и нарушений архитектоники сна
ЭНМГ	При подозрении на полинейропатию
SIT	От англ. suggested immobilization test — тест на фиксированное положение (бездействие); предполагает подсчет движений в ногах и эпизоды дискомфорта в ногах во время обездвиженного положения в течение 1 ч до отхода ко сну. Данный тест используется для верификации СБН, сочетанного с СПДК [53], а также при подозрении на СБН, сочетающегося с болезнью Паркинсона

Примечание. НЖСС — ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки, СРБ — С-реактивный белок, ТТГ — тиреотропный гормон, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЭНМГ — электромиография.

прохлорперазин) и атипичные (оланзапин и рисперидон) нейролептики, антидепрессанты (в особенности норэпинефрин и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), некоторые антиконвульсанты (зонизамид, фенитоин, метсуксимид), антигистаминные препараты (дифенгидрамин и др.), опиоиды, литий [10].

К наиболее важным мимикрирующим состояниям, т. е. соответствующим всем 4 критериям, но не являющимся СБН, относятся [10]:

- периферическая нейропатия;
- крампи;
- позиционный дискомфорт;
- акатизия (в том числе обусловленная приемом нейролептиков и гипотензивная);
- тревожные расстройства.

Необходимо помнить, что перечисленные выше состояния могут с одной стороны имитировать СБН, а с другой — быть причиной вторичных форм СБН (см. табл. 1).

При постановке диагноза СБН необходимо определить степень его выраженности — для этого используют субъективную оценку выраженности СБН при помощи IRLSSS (табл. 2), шкалы оценки тяжести СБН Джона Хопкинса [36] и его разновидность (первичная/вторичная форма), что требует проведения ряда лабораторных и инструментальных исследований [10] (табл. 3). Следует отметить, что основные клинические проявления при обеих формах СБН сходны.

Лечение

Тактика лечения определяется видом и степенью тяжести СБН. По последнему признаку пациентов с СБН разделяют на 3 группы: 1) пациенты с редко

возникающей симптоматикой (интермиттирующее течение); 2) пациенты с постоянными (ежедневными) сенсомоторными нарушениями; 3) пациенты, резистентные к лечению (рефрактерное течение) [54]. При легкой и умеренной степени рекомендовано немедикаментозное лечение, которое сегодня, однако, не отвечает принципам доказательной медицины.

Немедикаментозное лечение

- Соблюдение гигиены сна [54, 55].
- Ограничение/отказ от курения, алкоголя, кофе и кофеинсодержащих продуктов [54].
- Водные процедуры на ночь/в вечернее время — контрастный (но без резкого перепада температур) душ, ванны для ног.
- Изменение временного режима сон–бодрствование.
- Игры, требующие повышенной концентрации внимания в вечернее время.
- Занятия йогой.
- Исключение препаратов, усугубляющих СБН (см. выше) [54].

Медикаментозное лечение

Показано исключительно в случаях клинически значимого течения заболевания: снижение качества жизни, нарушение сна, социальная и бытовая дезадаптация. С целью облегчения мониторинга состояния больным с СБН рекомендовано ведение дневника (табл. 4, доступно на сайте).

Симптоматическое лечение (первичная и некоторые вторичные формы СБН). Сложность лекарственной терапии состоит в том, что назначаемые препараты обладают

Таблица 4. Дневник пациента: предназначен для определения выраженности симптомов СБН и подбора адекватного лечения

1-й день				2-й день			3-й день		
Время суток	Утро (6.00–12.00)	День (12.00–18.00)	Вечер, ночь (18.00–6.00)	Утро (6.00–12.00)	День (12.00–18.00)	Вечер, ночь (18.0–06.00)	Утро (6.00–12.00)	День (12.00–18.00)	Вечер, ночь (18.0–06.00)
Симптомы									
Отсутствие симптомов									

Примечание. Пациент самостоятельно фиксирует наличие симптомов или их отсутствие в течение 7–14 дней, делая отметки в соответствующих пустых графах.

рядом значимых побочных эффектов (ПЭ), не имеют 24-часового действия, а их короткое время полувыведения требует приема за короткий период до появления симптоматики (исключение составляет препарат рогитин в виде пластыря (торговое название Neurpro; в РФ не зарегистрирован), используемый 1 раз в сут). Обязательны грамотное титрование дозы и очередность назначения лекарственных средств.

Основные принципы симптоматического лечения СБН состоят в следующем.

- Стартовая доза препарата должна быть минимальной и в дальнейшем не превышать максимально допустимой.

- Требуется регулярные осмотры лечащим врачом для оценки индивидуальной переносимости и возможных флюктуаций симптомов.

- Целесообразность разделения суммарной дозы на несколько приемов не доказана; более того, следует как можно дольше сохранять режим однократного приема препарата.

- При интермиттирующем течении возможно эпизодическое использование прамипексола, леводопы, а также слабых опиоидов; при нарушениях сна — клоназепам [10].

- В ежедневной терапии нуждаются пациенты, у которых симптоматика СБН оказывает влияние на качество жизни (как правило, это лица с умеренной и тяжелой степенью заболевания).

- В случае отмены препарата требуется постепенное снижение дозы. При одновременном переходе с препарата одного типа действия на другой необходимо параллельно снижать дозу первого, постепенно повышая дозу второго.

- Препаратами 1-й линии являются агонисты дофаминовых рецепторов (ДА) [56]. Предпочтительны неэрготиаминовые ДА: прамипексол (мирапекс) и ропинирол (реквип модутаб) — в связи с их лучшей переносимостью [54]. Прием ДА следует начинать в вечерние часы — за 2–3 ч до сна. Если присутствует дневная симптоматика, рекомендована трансдермальная форма ДА — Neurpro [10].

- Наиболее значимыми ПЭ основных препаратов для лечения СБН являются феномены аугментации и рикошетное усиление. Аугментация представляет собой прогрессирование симптоматики СБН в виде отсутствия циркадианной ритмичности (симптомы возникают независимо от времени суток), а также нарастание их интенсивности и распространение на иные части тела [10]. Как правило, она развивается через 6 мес после начала терапии. Основной путь профилактики аугментации — как можно более длительное использование минимальной дозы и непревышение максимально допустимой дозировки препарата, а также предпочтение средств с более длительным периодом полувыведения. При подозрении на аугментацию необходима замена одного агониста дофаминовых рецепторов на другой, с более продолжительным действием, либо на недофаминергический препарат [10], исключение составляют случаи аугментации на фоне приема леводопы, когда в первую очередь следует переходить на ДА.

- При недостаточной эффективности, непереносимости, развитии аугментации или рикошетного усиления на фоне приема ДА, а также при рефрактерном течении возможно назначение иного дофаминомиметика, замена ДА на препарат 2-го ряда или комбинированное лечение при соответствующем снижении дозы основного препарата [54, 55].

- К препаратам 2-го ряда относятся опиоидные производные (кодеин, пропоксифен гидрохлорид, тилидил, трамадол) [54], однако их использование ограничено риском развития зависимости; антиконвульсанты — габапентин, прегабалин, габапентин-энакабрил [10, 57]; леводопы (комбинированный препарат мадопар) или карбидопы (наком, синемет), целесообразно также назначение препарата с замедленным высвобождением (например, мадопар ГСС) или его комбинация со стандартными или диспергируемыми таблетками леводопы (мадопар Д) для более быстрого достижения эффекта [58]. Использование препаратов леводопы также ограничено риском развития аугментации и рикошетного усиления [54].

• В наиболее тяжелых случаях показано назначение метадона — 5–40 мг/сут (в РФ не зарегистрирован) [47].

• Рефрактерным считается течение заболевания, при котором ежедневные симптомы не отвечают на терапию препаратами 2 классов — одним дофаминергическим и вторым недофаминергическим — в адекватной дозировке и с достаточной длительностью приема. Данные формы требуют лечения в специализированном учреждении [10].

• Сегодня нет общепринятых рекомендаций по длительности лечения, но имеются показания для прекращения терапии: 1) желание пациента; 2) «лекарственные каникюлы» с целью обнаружения возможных спонтанных флюктуаций в течении болезни. Однако данная методика не применима для пациентов с тяжелым течением [10].

Характеристики основных лекарственных средств (ЛС), используемых для симптоматического лечения СБН, приведены в табл. 5.

Вторичные формы СБН. Данные формы СБН требуют лечения основной патологии.

• Для коррекции статуса железа рекомендован прием препаратов железа: при уровне ферритина от 50 до 35 мкг/л — перорально железо 100–200 мг/сут [59]. Следует также учитывать всасываемость железа: для ее повышения прием препарата можно дополнять аскорбиновой кислотой (250 мг) или цитрусовым соком. При уровне ферритина ниже 35 мкг/л или неэффективности пероральных форм показано внутривенное введение — предпочтительны растворы декстрана или карбоксимальтозы — 500 мг/сут, разделенные на 2 приема в течение 5 дней [60].

• При болевых формах СБН, ассоциированных с диабетической или иной полинейропатией, показаны антиконвульсанты — аналоги γ -аминомасляной кислоты (прегабалин, габапентин); также возможно использование прамипексола [56].

• Во время беременности показана исключительно заместительная терапия препаратами железа и фолиевой кислоты.

• При СБН в детском возрасте необходимы исключение СДВГ, дефицита железа, нарушений гигиены сна, соответствующая коррекция данных состояний. Первичные формы требуют медикаментозной коррекции под контролем детского специалиста [14].

• При отсутствии положительной динамики СБН на фоне лечения основного заболевания возможно назначение симптоматической терапии [43].

Заключение

Ранняя диагностика СБН крайне важна ввиду его выраженного влияния на качество жизни.

Максимально раннее назначение лечения обуславливает хороший прогноз. Для осуществления этой задачи очень важно знание широким кругом специалистов основных критериев диагностики синдрома беспокойных ног, его дифференциального ряда и важнейших подходов к терапии. Необходим коллегиальный междисциплинарный подход специалистов на уровне как первичного, так и вторичного звеньев, а также привлечение узких специалистов по показаниям на любом этапе [10, 43, 55].

Таблица 5. Характеристики основных препаратов, используемых для симптоматического лечения СБН

ЛС	Стартовая и максимально допустимая доза	Время возникновения эффекта первой дозы	Время полувыведения, ч	Побочные эффекты
Леводопа	50 мг 200 мг	С первой дозы	1,5–2	Аугментация, рикошетный феномен
Ропинирол	0,25 мг 4 мг	4–10 сут	6	Тошнота, снижение АД, головокружение, ГБ, заложенность носа
Прамипексол	0,125 мг 0,54 мг	С первой дозы	8–12	Тошнота, снижение АД, головокружение, ГБ, заложенность носа
Ротиготин	Пластырь по 1–3 мг	1 нед	5–7	Кожный зуд, тошнота, снижение АД, головокружение, ГБ, заложенность носа
Прегабалин	25 мг 300 мг	3–6 сут	10	Сонливость, головокружение, ГБ, задержка жидкости
Клоназепам	0,50 мг 2,0 мг	При 1-й дозе преимущественный эффект на сон	30–40	Сонливость, головокружение, утренняя ГБ
Габапентин	300 мг 2700 мг	3–6 сут	5–7	Сонливость, головокружение, задержка жидкости

Примечание. ЛС — лекарственное средство; АД — артериальное давление; ГБ — головная боль.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Willis T. De Animae Brutorum. London, England: Wells and Scott, 1672.
2. Wittmaack T. Pathologie und therapie der sensebilitat neurosen. Liepzig: Schafer, 1861.
3. Konofal E., Karroum E., Montplaisir J. et al. Two early descriptions of restless legs syndrome and periodic leg movements by Boissier de Sauvages (1763) and Gilles de la Tourette (1898). *Sleep Med* 2009; 10(5):586–91.
4. Ekblom K.A. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand* 1945;158 (Suppl):1–122.
5. Lugaresi E., Cirignotta F., Coccagna G., Montagna P. Nocturnal myoclonus and restless leg syndrome. *Adv Neurol* 1986; 43:295–307.
6. Akpinar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clin Neuropharmacol* 1987;10(1):69–79.
7. Diagnostic classification teering committee, Thorpy MG (Chairman). International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Rochester, Minnesota: American sleep disorders association, 1995.
8. The International Restless Legs Syndrome Study Group (Arthur S Walters, MD-group organizer and correspondent). Towards a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:634–42.
9. Allen R.P., Picchietti D., Hening W.A. et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4(2):101–19.
10. Garcia-Borreguero D., Stillman P., Benes H. et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless leg syndrome in primary care. *BMC Neurology* 2011;11:28.
11. Zucconi M., Ferini-Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004;5(3):293–9.
12. Tachibana N., Tanigawa T. Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome among Japanese industrial workers. *Neurology* 2003;60(Suppl 1):A38.
13. Picchietti M.A., Picchietti D.L. Advances in pediatric restless legs syndrome: Iron, genetics, diagnosis and treatment. *Sleep Med* 2010;11(7):643–51.
14. Picchietti D., Allen R.P., Walters A.S. et al. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents — The Peds REST study. *Pediatrics* 2007;120:253–66.
15. Allen R.P., Walters A.S., Montplaisir J. et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165(11):1286–92.
16. Hening W., Walters A.S., Allen R.P. et al. Impact, diagnosis and treatment of Restless Legs Syndrome in a primary care population: REST (RLS epidemiology, symptoms and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004;5:237–46.
17. O'Keeffe S.T., Egan D., Myers A. et al. The frequency and impact of restless legs syndrome in primary care. *Ir Med J.* 2007; 100(7):539–42.
18. Trenkwalder C., Paulus W. Why do restless legs occur at rest? — pathophysiology of neuronal structures in RLS. *Neurophysiology of RLS (part 2)*. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1975–88.
19. Barrière G., Cazalets J.R., Bioulac B. et al. The restless legs syndrome. *Prog Neurobiol* 2005;77(3):139–65.
20. Ondo W.G., He Y., Rajasekaran S., Le W.D. Clinical correlates of 6-hydroxy-dopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15(1):154–8.
21. Etgen T., Draganski B., Ilg C. et al. Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome. *Neuroimage* 2005;24(4):1242–7.
22. Alberts J.L., Adler C.H., Saling M. et al. Prehension patterns in restless legs syndrome patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7(2):143–8.
23. Earley C.J., Allen R.P., Beard J.L. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000; 62(5):623–8.
24. Connor J.R., Ponnuru P., Wang X.S. et al. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain* 2011; 134(Pt 4):959–68.
25. Allen R.P., Earley C.J. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18(2):128–47.
26. Pereira J.C. Jr, Pradella-Hallinan M., Lins Pessoa H. Imbalance between thyroid hormones and the dopaminergic system might be central to the pathophysiology of restless legs syndrome: a hypothesis. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65(5):548–54.
27. Hening W.A., Walters A.S., Wagner M. et al. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999; 22(7):901–12.
28. Tyvaert L., Laureau E., Hurtevent J.-P. et al. A-delta and C-fibres function in primary. *Clin Neurophysiology* 2009; 39:267–74.
29. Winkelmann J. The genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002;3(Suppl):9–12.
30. Allen R.P., Earley C.J. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000;1(1):11–9.
31. Winkelmann J., Muller-Myhsok B., Wittchen H.U. et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002;52(3):297–302.
32. Kemlink D., Polo O., Frauscher B. et al. Replication of restless legs syndrome loci in three European populations. *J Med Genet* 2009;46(5):315–8.
33. Earley C.J., Connor J.R., Beard J.L. et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54(8):1698–700.
34. O'Keeffe S.T., Gavin K., Lavan J.N. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23(3):200–3.
35. Lee K.A., Zaffke M.E., Baratte-Beebe K. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10(4):335–41.
36. Mathis J. Update on restless legs. *Swiss Med Wkly* 2005;135(47–48):687–96.
37. Salvi F., Montagna P., Plasmati R. et al. Restless legs syndrome and nocturnal myoclonus: initial clinical manifestation of familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(6):522–5.
38. Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology* 1966; 16(4):359–61.
39. Ondo W., Tan E.K., Mansoor J. Rheumatologic serologies in secondary restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15(2):321–3.
40. Earley C.J. Clinical practice. Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348(21):2103–9.
41. Левин О.С. Синдром беспокойных ног. Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств. Под ред. В.Н. Штока. М., 2000. С. 124–38.
42. Tan E.K., Lum S.Y., Wong M.C. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2002;196(1–2):33–6.
43. Ondo W.G., Vuong K.D., Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002;59(3):421–4.
44. Hartmann M., Pfister R., Pfadenhauer K. Restless legs syndrome associated with spinal cord lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(5):688–9.
45. Walters A., Silvestri R., Zucconi M. Review of the Possible Relationship and Hypothetical Links Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and the Simple Sleep Related Movement Disorders, Parasomnias, Hypersomnias, and Circadian Rhythm Disorder. *J Clin Sleep Med* 2008;4(6).
46. Wang S.J., Chen P.K., Fuh J.L. Comorbidities of migraine. *Front Neurol* 2010;1:16.
47. Symvoulakis E., Anyfantakis D., Lionis C. Restless legs syndrome: literature

- review. Sao Paulo Med J 2010; 128(3):167–70.
48. Crochard A., El Hasnaoui A., Pouchain D. et al. Diagnostic indicators of restless legs syndrome in primary care consultations: the DESYR study. *Mov Disord* 2007;22(6):791–7.
49. Fukunishi I., Kitaoka T., Shirai T. et al. Facial paresthesias resembling restless legs syndrome in a patient on hemodialysis. *Nephron* 1998;79(4):485.
50. Chabli A., Michaud M., Montplaisir J. Periodic arm movements in patients with the restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000; 44(3):133–8.
51. Bassetti C.L., Mauerhofer D., Gugger M. et al. Restless leg syndrome: a prospective clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 2001;45(2):67–7.
52. Калинин А.Л., Баделина Е.В. Синдром беспокойных ног и синдром периодических движений нижних конечностей. *Функц диагностика* 2004 (4):89–93.
53. Michaud M., Lavigne G., Desautels A. et al. Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2002;17(1):112–5.
54. Silber M.H., Ehrenberg B.L., Allen R.P. et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;79(7):916–22.
55. Hening W.A. Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. *Am J Med* 2007; 120(1 Suppl 1):22–7.
56. Hening W.A., Allen R.P., Earley C.J. et al. Restless Legs Syndrome Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004;27(3):560–83.
57. Allen R., Chen C., Soaita A. et al. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010;11(6):512–9.
58. Левин О.С. Подходы к диагностике и лечению синдрома беспокойных ног. *Трудный пациент* 2009;(4–5):4–10.
59. Earley C.J. The importance of oral iron therapy in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2009;10(9):945–6.
60. Allen R.P., Adler C.H., Du W. et al. Clinical efficacy and safety of IV ferric carboxymaltose (FCM) treatment of RLS: a multi-centred, placebo-controlled preliminary clinical trial. *Sleep Med* 2011;12(9):906–13.