

**ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МОЗ УКРАЇНИ
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МОН УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Ткачук Наталія Павлівна

УДК 616-071+616-092+617.58+616.379-008.64+616.85+616-08

**ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СИНДРОМУ
НЕСПОКІЙНИХ НІГ У ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНОЮ
ПОЛІНЕВРОПАТІЄЮ, ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА**

14.01.15 – нервові хвороби

Галузь знань: 22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Н.П. Ткачук

Науковий керівник –
Гриб В.А., доктор медичних наук, професор

АНОТАЦІЯ

Ткачук Н.П. Клініко-патогенетичні особливості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією, лікувальна тактика. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 «Нервові хвороби» (22 – Охорона здоров'я).

Дисертація виконана в Івано-Франківському національному медичному університеті, Івано-Франківськ, 2019.

Дисертація захищається в Ужгородському національному університеті, Ужгород, 2019.

Дисертація присвячена вдосконаленню діагностичних критеріїв та підвищенню ефективності лікування синдрому неспокійних ніг (СНН) у хворих з діабетичною поліневропатією (ДПН) на підставі вивчення особливостей клінічних та електрофізіологічних показників.

Для досягнення поставленої мети було використано такі методи дослідження: загальноклінічне, клініко-неврологічне обстеження хворих (клініко-електрофізіологічні критерії ДПН (Dyck PJ et al., 1996) та СНН (IRLSG, 2003); Міжнародна шкала з визначення ступеня важкості СНН), нейропсихологічне обстеження з використанням опитувальників та шкал (діагностичні шкали з вивчення впливу хвороби на сон, соціальну активність, якість життя (шкалу СНН-6, шкалу сонливості Epworth, опитувальник якості життя при СНН)), електрофізіологічні дослідження (імобілізаційний тест (ІТ) та актиграфію), лабораторне дослідження з визначенням показників вуглеводного обміну (глюкоза натще, глікозильований гемоглобін), статистичне опрацювання результатів.

Дисертація базується на результатах клінічного інтерв'ю 378 хворих із ЦД 1 і 2 типів, у 211 з яких було виявлено больовий синдром, затерпання, неприємні відчуття, надмірну рухливість у ногах, що посилювалися в спокої та зменшувалися при рухах. У цих пацієнтів було діагностовано ДПН. Призначивши стандартне лікування ДПН (нормалізація глікемії, дисліпідемії, α -ліпоєва кислота, бенфотіамін) та габапентин у дозі 300 мг двічі на добу з поступовою титрацією на

300 мг кожних 3 дні до 2,4 г на добу впродовж 21 дня, виявили, що лише 56 (26,5%) хворих вказували на відсутність болів, неприємних відчуттів і надмірної рухливості в ногах, 63 (29,9%) пацієнти відзначали незначне покращення при застосуванні габапентину, решта – 92 (43,6%) пацієнти не помічали позитивного ефекту від лікування. Враховуючи відому клінічну схожість ДПН і СНН та можливість маскування однієї патології під іншу, у таких пацієнтів було запідозрено СНН. Використання основних діагностичних критеріїв, запропонованих міжнародною дослідницькою групою з вивчення СНН, підтверджувало діагноз СНН у цих хворих. Серед них було 50 чоловіків і 42 жінки, медіанний вік 54 [43; 64] роки. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб (ПЗО) – 9 чоловіків і 11 жінок. Для порівняння клінічних симптомів захворювання було опитано 15 хворих з ідіопатичним СНН.

Критерії включення в дослідження: хворі з ЦД 1 і 2 типів, ускладненим ДПН симптомної стадії.

Для вивчення впливу досліджуваних препаратів на перебіг захворювання усі пацієнти з СНН на фоні ДПН були рандомізовані на 3 групи методом випадкових чисел: 1 група (n=31) отримувала праміпексол – праміпекс у дозі 0,125 мг за 2-3 години до сну з подальшою титрацією на 0,125 мг кожні 5 днів з досягненням максимальної дози – 0,75 мг упродовж 30 днів. 2 група (n=31) отримувала зопіклон – соннат у дозі 7,5 мг по 1 таблетці перед сном упродовж 30 днів. 3 група (n=30) – комбіноване застосування праміпексолу та зопіклону за вказаними схемами впродовж 30 днів. Пацієнти з СНН на фоні ДПН обстежувались до та через 30 днів після лікування.

При порівнянні скарг хворих з СНН та СНН на фоні ДПН виявлено, що спільними симптомами СНН і ДПН були неприємні відчуття, болі в кінцівках, поява чи посилення їх при тривалому сидінні, надмірна рухова активність ($p > 0,05$), а переважання у хворих з СНН рухів кінцівками уві сні, необхідності у ходьбі вночі, частих нічних пробуджень, сонливості вдень дають можливість диференціювати ці патології ($p < 0,05$).

Результати дослідження хворих з СНН на фоні ДПН за шкалою СНН-6 засвідчують, що монотерапія праміпексолом виявилася ефективною щодо зменшення рухових проявів захворювання, що доведено вірогідним зниженням медіан показників важкості симптомів перед сном ($p < 0,05$), вночі ($p < 0,05$), вдень у спокої ($p < 0,05$) в динаміці лікування. Проте не виявлено позитивного впливу лікування праміпексолом на показники задоволення сном ($p > 0,05$) та денної сонливості ($p > 0,05$) згідно з даною шкалою. При монотерапії зопіклоном, відповідно до шкали СНН-6, не спостерігалось вірогідного зниження медіан показників важкості симптомів перед сном ($p > 0,05$), вночі ($p > 0,05$), вдень у спокої ($p > 0,05$) в динаміці лікування, проте виявлено тенденцію до збільшення медіани задоволення сном у цій групі ($p < 0,05$).

При оцінці динаміки показників шкали якості життя відзначено збільшення медіани на фоні лікування праміпексолом на 10% ($p < 0,05$), проте такий показник не відповідав задовільній якості життя. У хворих, що отримували зопіклон, позитивного впливу на показники шкали якості життя не виявлено ($p > 0,05$).

Незважаючи на зниження медіани показника шкали сонливості Epworth на фоні лікування праміпексолом на 14,3% ($p < 0,05$), що відповідало помірній сонливості, хворі продовжували скаржитися на утруднене засинання, часті нічні пробудження, що призводили до денної сонливості. Показник денної сонливості за шкалою Epworth на фоні терапії зопіклоном вірогідно не змінився ($p > 0,05$).

Поєднане застосування праміпексолу та зопіклому виявилось найефективнішим щодо зменшення рухових симптомів захворювання (зниження медіани важкості симптомів удень у спокої на 100% ($p < 0,05$), під час активності – на 100% ($p < 0,05$), перед сном – на 71,4% ($p < 0,05$), вночі – на 83,3% ($p < 0,05$) за шкалою СНН-6), задоволення сном (зниження медіани показника шкали СНН-6 на 84,6% ($p < 0,05$)), денної сонливості (зниження медіани показника шкали Epworth на 75% ($p < 0,05$)), показника денної сонливості шкали СНН-6 – на 80% ($p < 0,05$) та якості життя (підвищення медіани шкали якості життя при СНН на 39,3 % ($p < 0,05$)).

При проведенні іммобілізаційного тесту (ІТ) виявлено вірогідну різницю за індексом рухів (ІР), середнім інтервалом між рухами (СІР), індексом рухів протягом перших 30 хвилин ІТ (ІРП 30) та індексом рухів протягом останніх 30 хвилин ІТ (ІРО 30) між хворими з СНН на фоні ДПН до лікування та контрольною групою ($p < 0,05$).

Вивчення динаміки показників ІТ дозволило констатувати позитивний ефект праміпексолу на денні рухові прояви захворювання, що виявилось у зниженні медіани ІР ($p < 0,05$), ІРП 30 ($p < 0,05$), ІРО 30 ($p < 0,05$) та підвищенні СІР ($p < 0,05$). Не встановлено вірогідної різниці за показниками ІТ при лікуванні зопіклоном ($p > 0,05$).

Отримані результати при проведенні актиграфії корелювали з результатами ІТ. Підтверджено ефективність лікування праміпексолом у зменшенні кількості періодичних рухів кінцівками під час сну (ПРКС) ($p < 0,05$) та індексу ПРКС (І ПРКС) ($p < 0,05$) у хворих з СНН на фоні ДПН.

Комбіноване застосування праміпексолу та зопіклону мало найбільш дієвий результат у зменшенні рухових проявів захворювання за результатами ІТ та актиграфії (зниження медіани ІР на 73,2% ($p < 0,05$), ІРП 30 – на 66,7% ($p < 0,05$), ІРО 30 – на 71,9% ($p < 0,05$), ПРКС та І ПРКС – на 73,9% ($p < 0,05$), підвищення СІР на 76,2% ($p < 0,05$)).

Отже, поєднане лікування праміпексолом та зопіклоном хворих з СНН на фоні ДПН зумовило помітне покращення клінічного перебігу захворювання, а саме: позитивно впливало на рухові прояви СНН, зменшуючи кількість ПРК та ПРКС, та покращувало сон хворих, що позитивно впливало на якість їх життя.

Наукова новизна результатів дослідження. Вперше, базуючись на результатах клінічного та інструментального обстеження хворих, здійснено комплексну оцінку та аналіз характеристик стану пацієнтів, вивчено зв'язки між ними, що дозволило можливість підвищити ефективність лікування шляхом науково обґрунтованого застосування праміпексолу та зопіклону в терапії пацієнтів.

Уточнено поширеність СНН у хворих на ЦД та ДПН. Вперше з'ясовано, що при ЦД 2 типу СНН діагностується частіше в порівнянні з хворими з ЦД 1 типу (23,5% проти 0,79% випадків відповідно).

Вперше розроблено клінічні критерії диференційної діагностики СНН у хворих з ЦД та ДПН, до яких відносять рухи кінцівками уві сні, необхідність у ходьбі вночі, часті нічні пробудження, денну сонливість, що переважали у хворих з СНН на фоні ДПН.

Вперше з'ясовано, що відсутність ефекту від застосування препаратів для зняття нейропатичного болю у хворих з ДПН може слугувати додатковим критерієм діагностики СНН при ДПН.

Вперше розроблено методику диференційної діагностики СНН і ДПН за локалізацією точок турно-амплітудної «хмари» інтерференційної ЕМГ: у хворих з СНН на фоні ДПН турно-амплітудна «хмара» з вираженою інтенсивністю розміщувалася в 1 полі графіка, у пацієнтів з ДПН без ознак СНН вона зміщувалася в сторону більшої амплітуди і меншої частоти (4, 7, 10 поля графіка). Це давало можливість провести швидку скринінгову діагностику СНН у хворих з ДПН та призначити етіопатогенетичне лікування.

Доповнено уявлення про вплив праміпексолу на сон хворих з СНН. Вперше констатовано, що при його застосуванні хворим із СНН на фоні ДПН показники шкали сонливості Epworth знизилися лише на 14,3%, а якість сну відповідала помірній сонливості, що потребувало подальшої медикаментозної корекції.

Вперше вивчено позитивний вплив терапії праміпексолом та зопіклоном у хворих з СНН на фоні ДПН. У дослідженнях інших авторів ці препарати вивчалися переважно в контексті монотерапії.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано спосіб диференційної діагностики та об'єктивного підтвердження СНН у хворих з ДПН шляхом проведення турно-амплітудного аналізу інтерференційної ЕМГ. Локалізація точок турно-амплітудної «хмари» дасть можливість проводити швидку скринінгову діагностику СНН у хворих з ДПН (патент №108040 від 24.06.2016 р.).

Для оцінки впливу хвороби на сон, соціальну активність, якість життя хворих із СНН на фоні ДПН доцільно проводити їх опитування за шкалою СНН-6, опитувальником якості життя при СНН, за шкалою сонливості Epworth.

На підставі клінічних та інструментальних методів дослідження запропоновано спосіб лікування СНН у хворих з ДПН із застосуванням препаратів праміпексолу та зопіклону, що сприяє підвищенню ефективності терапії і зумовлює зменшення рухового неспокою в нижніх кінцівках та покращення сну, а тим самим і якості життя хворих.

Ключові слова: синдром неспокійних ніг, цукровий діабет, діабетична поліневропатія, іммобілізаційний тест, актиграфія, праміпексол, зопіклон.

SUMMARY

Tkachuk N.P. Clinical and pathogenetic features of restless legs syndrome in patients with diabetic polyneuropathy and their management. – Qualifying scientific work as a manuscript.

A thesis for a Candidate of Medical Sciences degree (Ph.D in Medicine) by specialty 14.01.15 «Nervous diseases» (22 – Health care).

The thesis research was conducted in Ivano-Frankivsk national medical university, Ivano-Frankivsk, 2019.

The thesis research is concerned with the study of pathogenetic and clinical features of restless legs syndrome (RLS) in patients with diabetic polyneuropathy (DPN) on the basis of integrated clinical-and-neurologic and electrophysiological examination and their treatment by the use of combination therapy with pramipexole and zopiclone.

All the patients were diagnosed with DPN by: the examination of neurologic status (tendon reflexes, superficial and deep sensibility); estimation of clinical features of the disease; electroneuromyography (ENMG).

To achieve the goal, the following research methods were used to examine patients with the identified RLS on the background of DPN: 1) diagnostic scales (International Restless Legs Scale (IRLS) – to determine the severity of the disease; Restless Legs Syndrome-6 Scale (RLS-6) – to rate the severity of symptoms before sleep, during night time, during the day at rest and while being active, as well as satisfaction with sleep; Restless Legs Quality of Life Scale – to study the influence of the disease on the patient's quality of life; Epworth Sleepiness Scale – to assess the daytime sleepiness); 2) electrophysiological examination: the use of immobilization test (IT) – to identify the daytime symptoms of the disease and actigraphy – to interpret nighttime symptoms of RLS; 3) statistical methods.

The research work is based on the results of clinical survey of 378 patients with diabetes mellitus (DM) type 1 and 2, 211 of which were presented with pain syndrome, numbness, discomfort in legs, which intensified at rest and relieved with movement. All the patients were diagnosed with DPN. Due to the failure of routine treatment that involved normalization of glycemia and dyslipidemia, α -lipoic acid, benfotiamine and

gabapentin, RLS was suspected in 92 patients; then the diagnosis of RLS was confirmed with the use of main diagnostic criteria (IRLSSG, 2003). These patients involved 50 males and 42 females, the median age of which was 54 [43; 64] years. The control group included 25 apparently healthy individuals (AHI) – 9 males and 11 females.

Entry criteria: diabetic patients of both type 1 and 2 DM complicated with DPN.

All the patients were randomized into 3 groups in order to study the effect of trial medications on the course of disease. Group 1 patients (n=31) were administered pramipexole – Pramipeks at a dose of 0.125 mg, 2-3 hours prior to bedtime with subsequent dose titrations by 0.125 mg every 5 days up to the maximum dose of 0.75 mg within 30 days. Group 2 patients (n=31) were administered zopiclone – Sonnat at a dose of 7.5 mg, 1 tablet prior to bedtime for 30 days. Group 3 patients (n=30) received combined drug treatment with pramipexole and zopiclone at the above-mentioned doses for 30 days. Patients with RLS affected by DPN were examined before and 30 days after the treatment.

Having compared the complaints of patients with RLS and those of RLS affected by DPN, it became possible to reveal some common complaints, like: sense of discomfort, limb pain, occurrence or intensification of symptoms in long-time sitting, excessive mobility ($p > 0,05$); the predominance of limb movements during sleep, need for walking at night, nocturnal awakening, sleepiness during the day, in patients with RLS made it possible to differentiate these pathologies ($p < 0,05$).

The results of investigation of RLS patients affected by DPN, using RLS-6 scale, confirm that monotherapy with pramipexole is effective and helps to relieve the motor disease manifestations, that is proved by the decrease in median indices of symptom severity prior to bedtime ($p < 0,05$), during sleep ($p < 0,05$), during the day at rest ($p < 0,05$) and in the dynamics of treatment. However, there was no positive effect of treatment with pramipexole on sleep satisfaction indices ($p > 0,05$) and daytime sleepiness ($p > 0,05$) according to this scale. Monotherapy with zopiclone showed no significant decrease of median indices of symptom severity prior to bedtime ($p > 0,05$), during sleep ($p > 0,05$), during the day at rest ($p > 0,05$) and in the dynamics of treatment, though the tendency for

the increase of median indices of sleep satisfaction was observed in this group of patients ($p<0,05$).

The evaluation of the dynamics of life quality indices showed the increase by 10% ($p<0,05$) in median indices in patients treated with pramipexole, though this index did not meet the satisfactory quality of life. No positive influence on the indices of life quality scale was observed in patients treated with zopiclone ($p>0,05$).

Despite the decrease of median index of sleepiness by 14.3% ($p<0,05$) – moderate sleepiness (as evaluated by the Epworth Sleepiness Scale), patients treated with pramipexole still complained of difficulty falling asleep, nocturnal awakening, which led to daytime sleepiness. The daytime sleepiness index hasn't considerably changed ($p>0,05$) in patients treated with zopiclone (as evaluated by the Epworth Sleepiness Scale).

Complex administration of pramipexole and zopiclone has turned out to be the most effective for reducing motor manifestations of the disease (decrease of the median index of symptom severity during daytime at rest by 100% ($p<0,05$), while being active – by 100% ($p<0,05$), prior to bedtime – by 71.4% ($p<0,05$), during sleep – by 83.3% ($p<0,05$)), satisfaction with sleep (decrease of the median index of RLS-6 scale by 84.6% ($p<0,05$)), daytime sleepiness (decrease of the median index of sleepiness by 75% as evaluated by the Epworth Sleepiness Scale ($p<0,05$), decrease of the index of daytime sleepiness of RLS-6 scale – by 80% ($p<0,05$)) and life quality (increase of the median index of life quality scale by 39.3 % ($p<0,05$)) as evaluated by the diagnostic scales.

Immobilization test (IT) revealed probable difference in movement index (MI), mean interval between movements (MIM), number of leg movements during the first 30 minutes of recording (MIF30) and number of leg movements during the last 30 minutes of recording (MIL30) between RLS patients affected by DPN and the control group prior to treatment ($p<0,05$).

The study of IT indices dynamics showed positive effect of pramipexole use on the daytime manifestation of disease symptoms, that may be confirmed by the decrease in median movement indices ($p<0,05$), MIF30 ($p<0,05$), MIL30 ($p<0,05$), increase in MIM

($p < 0,05$)). No probable difference in IT indices was revealed in patients treated with zopiclone ($p > 0,05$).

The obtained data using actigraphic assessment correlated with the IT results. The study has also confirmed the effectiveness of pramipexole use in reducing the number of periodic limb movements in sleep (PLMS) ($p < 0,05$) and PLMS index ($p < 0,05$) in RLS patients affected by DPN.

Combined administration of pramipexole and zopiclone was the most effective in reducing motor manifestations of the disease as proved by the use of IT and actigraphic assessment (decrease of median movement index by 73.2% ($p < 0,05$), MIF30 – by 66.7% ($p < 0,05$), MIL30 – by 71.9% ($p < 0,05$), PLMS and PLMS index – by 73.9% ($p < 0,05$), increase in MIM by 76.2% ($p < 0,05$)).

Consequently, the combined treatment with pramipexole and zopiclone in patients with RLS affected by DPN showed marked improvement in the clinical course of the disease, and particularly had positive influence on the motor manifestations of RLS, reducing the number of PLM and PLMS thus improving the patients' quality of sleep, which had positive effect on their life quality.

Scientific novelty of research work: it became possible to establish the prevalence of RLS affected by DPN in diabetic patients, as well as correlation between the degrees of damage to peripheral nerves and RLS manifestations.

For the first time, the criteria for differential diagnosis of RLS and DPN have been developed based on clinical features, which made it possible to suspect RLS in patients with DPN and subsequently to use instrumental diagnostic methods to confirm the diagnosis.

In the course of study, it was first discovered that the failure of drug therapy in relieving neuropathic pain in DPN patients, may serve as an additional criterion for diagnosis of RLS.

The method of differential diagnostics of RLS and DPN was first worked out due to turns-amplitude analysis of interferential EMG, which made it possible to estimate the causes of pathologic afferent activity in lower limbs within a short time, and thus timely prescribe etiopathogenetic treatment.

The effect of zopiclone on sleep was first studied by means of the RLS-6 scale and Epworth sleepiness scale. It is rather important, as sleep is the main index of life quality for RLS patients affected by DPN.

The effect of combined administration of pramipexole and zopiclone in RLS patients affected by DPN was studied with the help of clinical scales, electrophysiological diagnostic methods, which confirmed the use of these medications in order to increase the effectiveness of treatment.

Practical value of the obtained results: the results of the study showed that the prevalence of RLS in diabetic patients is higher than among the general population, and what is more, this pathology is more common among patients with type 2 DM, as compared to patients with type 1 DM, which is due to the dopaminergic effect of type 2 DM.

The study of clinical symptoms of RLS patients affected by DPN revealed that paresthesia, pain in lower limbs, their occurrence in longtime sitting and excessive motor activity were common for both pathologies, while limb movements during sleep, need for walking at nighttime, nocturnal awakening and daytime sleepiness were prevalent in RLS patients.

Based on clinical and instrumental diagnostic methods it became possible to set forward the treatment of RLS patients affected by DPN with the use of pramipexole and zopiclone medications that will increase the effectiveness of treatment by reducing the number of PLM and PLMS, improve the quality of patients' sleep and thus improve their quality of life.

Key words: restless legs syndrome, diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, immobilization test, actigraphy, pramipexole, zopiclone.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ткачук НП. Особливості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Міжнародний неврологічний журнал. 2014;6(68):52-6.
2. Ткачук НП, Гриб ВА. Актиграфія для оцінки ефективності терапії у хворих із синдромом неспокійних ніг на тлі діабетичної поліневропатії. Український неврологічний журнал 2018;3(4):46-51. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку результатів, оформлення статті до друку).*
3. Ткачук НП, Гриб ВА. Імобілізаційний тест як оцінка ефективності лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на ґрунті діабетичної поліневропатії. Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. 2017;7(43):20-4. *(Здобувачем особисто складено план статті, проведено інформаційний пошук і поточний аналіз наукової літератури з проблеми, здійснено клінічне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих результатів).*
4. Ткачук НП, Гриб ВА. Комбіноване лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;3(73):183-7. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, оформлення статті до друку).*
5. Ткачук НП, Гриб ВА. Поширеність синдрому неспокійних ніг у популяції хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений поліневропатією. Галицький лікарський вісник. 2013;3:92-4. *(Здобувачем обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, узагальнено отримані результати, проведено статистичну обробку результатів).*
6. Tkachuk NP. Turns-amplitude analysis of interferential electromyography as a diagnostic method for restless leg syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. The Pharma Innovation Journal 2018; 7(4): 680-3.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Ткачук НП, Гриб ВА, Максимчук ЛТ. Імобілізаційний тест та періодичні рухи кінцівками в діагностиці синдрому неспокійних ніг при цукровому діабеті 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю. Медицина ХХІ століття. Харків; 2012, с. 95. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

8. Ткачук НП, Гриб ВА, Максимчук ЛТ. Особливості лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». Івано-Франківськ; 13-14 березня 2014; с. 68-9. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

9. Ткачук НП, Гриб ВА, Максимчук ЛТ, Дорошенко ОО. Оцінка рівня якості життя у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Збірник тез науково практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». Івано-Франківськ 2013; 58-9. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

10. Ткачук НП, Гриб ВА, Ткачук ЮЛ. Імобілізаційний тест в діагностиці синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Матеріали ІІІ науково-практичної конференції «Інновації в нейрохірургії». 19 квітня 2016; с. 22. *(Здобувачем проведено аналіз матеріалу та оформлення тез до друку).*

11. Ткачук НП, Кліщ ТВ. Турно-амплітудний аналіз інтерференційної ЕНМГ, як спосіб диференціальної діагностики патологічної аферентації в нижніх кінцівках у хворих з синдромом неспокійних ніг. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». Івано-Франківськ 2018; Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського 2018; 6(1) додаток 1:31. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

12. Ткачук НП, Кліщ ТВ, Сорохман АВ. Розлади сну у хворих з синдромом неспокійних ніг, особливості лікування. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». Івано-

Франківськ 2016; Міжнародний неврологічний журнал. 2016;3(81):162-3. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

13. Ткачук НП, Ткачук ЮЛ. Особливості діагностики синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Матеріали II міжнародної науково-практичної конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». 6-7 жовтня 2016; с. 240. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

14. Nasonova TA, Tkachuk NP, Gryb VA. Characteristics of the restless leg syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. Materials of 11-th World Congress on Controversies in Neurology. *Neurologia*. 2017;26(2):99-100. *(Здобувачем проведено клінічні обстеження хворих, їх аналіз, оформлення тез до друку).*

15. Tkachuk NP, Gryb VA. Immobilization test as an assessment of the treatment effectiveness in patients with restless legs syndrome on the basis of diabetic polyneuropathy. Materials of 12-th World Congress on Controversies in Neurology. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2018;14:156-7. *(Здобувачем проведено клінічні обстеження хворих, їх аналіз, оформлення тез до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

16. Ткачук НП, Гриб ВА, винахідники; ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» - патентовласник. Спосіб оцінки рухової активності у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Патент №134136. 10.05.2019. *(Здобувачем проведено пошук матеріалу, розробку експерименту та оформлення патенту).*

17. Ткачук НП, Гриб ВА, винахідники, патентовласники. Спосіб діагностики ступеня важкості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Патент України №108040. 24.06.2016. *(Здобувач брала участь у патентному пошуку, проведенні експериментальних досліджень, узагальненні результатів та оформленні патенту).*

ЗМІСТ

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 17 |
| ВСТУП..... | 18 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ..... | 25 |
| 1.1. Епідеміологія, патогенез та клінічні особливості синдрому неспокійних ніг..... | 25 |
| 1.2. Вземозв'язок синдрому неспокійних ніг з ураженням периферичних нервів при цукровому діабеті..... | 32 |
| 1.3. Електрофізіологічні методи дослідження в діагностиці синдрому неспокійних ніг..... | 35 |
| 1.4. Сучасний стан знань про лікування синдрому неспокійних ніг..... | 40 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ..... | 49 |
| 2.1. Загальна характеристика хворих..... | 49 |
| 2.2. Методи дослідження..... | 56 |
| 2.2.1. Діагностичні шкали..... | 59 |
| 2.2.2. Електрофізіологічні методи дослідження..... | 67 |
| 2.2.3. Статистичний аналіз результатів..... | 70 |
| 2.3. Контрольна група..... | 71 |
| 2.4. Лікування хворих із діабетичною поліневропатією..... | 71 |
| 2.5. Групи лікування хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії..... | 72 |
| РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ НЕСПОКІЙНИХ НІГ У ХВОРИХ ІЗ ДІАБЕТИЧНОЮ ПОЛІНЕВРОПАТІЄЮ | |
| 3.1. Клінічна характеристика хворих із діабетичною поліневропатією, спільні і відмінні ознаки з синдромом неспокійних ніг..... | 73 |
| 3.2. Результати діагностичних шкал у хворих із синдромом неспокійних на фоні діабетичної поліневропатії..... | 87 |

РОЗДІЛ 4.

РЕЗУЛЬТАТИ ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ НЕСПОКІЙНИХ НІГ НА ФОНІ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ.....92

4.1. Результати іммобілізаційного тесту у хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії.....92

4.2. Результати актиграфії у хворих із синдромом неспокійних на фоні діабетичної поліневропатії.....98

РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ НЕСПОКІЙНИХ НІГ НА ФОНІ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ ПРАМІПЕКСОЛОМ ТА ЗОПІКЛОНОМ.....103

5.1. Ефективність лікування праміпексолом та зопіклоном хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за даними діагностичних шкал.....104

5.2. Ефективність лікування праміпексолом та зопіклоном хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за даними актиграфії.....114

5.3. Ефективність лікування праміпексолом та зопіклоном хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за даними іммобілізаційного тесту..... 117

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....123

ВИСНОВКИ..... 139

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 141

СПОСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....142

ДОДАТКИ..... 164

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДР – агоністи дофамінових рецепторів

ДПН – діабетична поліневропатія

ЕЕГ – електроенцефалографія

ЕКГ – електрокардіографія

ЕНМГ – електронейроміографія

ЕОГ – електроокулографія

I ПРКС – індекс періодичних рухів кінцівками під час сну

ІР – індекс рухів

ІРО 30 – індекс рухів протягом останніх 30 хвилин обстеження

ІРП 30 – індекс рухів протягом перших 30 хвилин обстеження

ІТ – іммобілізаційний тест

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ПЗО – практично здорові особи

ПНП – поліневропатія

ПРК – періодичні рухи кінцівками

ПРКС – періодичні рухи кінцівками під час сну

СІР – середній інтервал між рухами

СНН – синдром неспокійних ніг

ЦД – цукровий діабет

HbA1c – глікозильований гемоглобін

L-ДОФА – L-дигідроксифенілаланін

ВСТУП

Актуальність теми. Незважаючи на те що синдром неспокійних ніг (СНН) вважається найпоширенішим руховим розладом, він надалі залишається «тіньовим» феноменом, маловідомим і лікарям, і пацієнтам. Тому ця патологія інколи не діагностується, у зв'язку з чим не проводиться адекватне лікування [9, 12, 52].

Частота СНН в різних популяціях складає 7–15 % [66, 146], у наукових джерелах є неоднозначні дані щодо патогенезу та лікувальної тактики цього захворювання [56, 106].

Труднощі у постановці діагнозу СНН пов'язані з неспецифічним характером скарг, які імітують патологію судин, суглобів чи периферичних нервів. Існує ряд СНН - маскуючих синдромів, які повністю відповідають діагностичним критеріям СНН. До них належать периферичні поліневропатії, кramпi, акатизія, позиційний дискомфорт [64, 73].

Патофізіологія СНН залишається недостатньо вивченою. Припускають, що СНН виникає через комплекс взаємодій факторів недостатності периферичної та центральної нервової систем [42, 90, 179]. Подальші фармакологічні, нейрофізіологічні та функціональні дослідження сприятимуть кращому уявленню про патогенез та диференційну діагностику СНН.

Зв'язок СНН з цукровим діабетом (ЦД) є досить контroversійним. Це зумовлено високою поширеністю СНН серед хворих з ЦД (17-25%) у порівнянні із загальною популяцією [174, 235]. Окремі дослідники вважають, що діабетична поліневропатія (ДПН) є фактором ризику розвитку СНН, і цим пояснюють частіші випадки СНН у хворих з ЦД [72], інші – висловлюють думку про дофамінергічний вплив ЦД 2 типу і, відповідно, пов'язану з ним частотність захворювання, особливо серед пацієнтів із ЦД 2 типу [82, 125, 140]. Саме тому проблема СНН не втрачає своєї актуальності.

Відомо, що частина пацієнтів з ДПН і симптомами, які є дуже схожими до СНН, не відчують полегшення від препаратів для зняття нейропатичного болю.

Ці спостереження наштовхнули на думку про пошук інших причин неспокою та неприємних відчуттів у ногах у хворих з ДПН, ймовірно, пов'язаних із СНН.

Згідно з деякими дослідженнями, в клінічній картині СНН інколи домінують вторинні порушення, такі як обмеження побутової та соціальної активності, погіршення сну, тривожно-депресивні розлади, які призводять до зниження якості життя хворих [53, 149, 209].

Порушення сну вважається головним ускладненням СНН важкого ступеня. Скарги на розлади сну, особливо у хворих старшого віку, не насторожують лікаря в плані пошуку причин інсомнії, пов'язуючи це з віком, стресом та ін. [204, 211].

За даними клінічних настанов, препаратом 1-ї лінії для лікування хворих з СНН є праміпексол [88, 102, 105, 118]. Відповідно до останніх досліджень, цей препарат однаково впливає на сенсорні і рухові симптоми захворювання, а також значно покращує настрій у хворих з СНН [41, 165]. Опосередкований через зазначені позитивні ефекти вплив на емоційну сферу не описаний у жодному рекомендованому для застосування при СНН препараті. Проводилися дослідження щодо тривалого застосування праміпексолу, в результаті чого було встановлено, що вираженість побічних дій є мінімальною (незначна нудота і сонливість) та зменшується з часом. Крім того, ефект підсилення симптомів при прийомі праміпексолу виникає значно рідше, ніж при прийомі інших дофамінергічних середників [164].

Важливо зауважити, що дофамінергічні препарати, усуваючи симптоми СНН, не завжди нормалізують сон, тому часто є потреба у призначенні снодійних середників чи транквілізаторів таким хворим [107, 109]. З огляду на проблеми зі сном у хворих з СНН цей факт потребує подальшого детальнішого спостереження та вивчення.

Таким чином, недостатньо вивченими залишаються питання диференційної діагностики причин неспокою, неприємних відчуттів у нижніх кінцівках у хворих з ДПН та клінічних проявів СНН у хворих з ДПН через схожість суб'єктивної симптоматики та неефективність симптоматичної терапії у деяких пацієнтів з ДПН.

Детальне дослідження цієї проблеми сприятиме коректній діагностиці СНН у хворих з ДПН та призначенню відповідного лікування.

Вищенаведене зумовило вибір теми, вказує на її актуальність та новизну.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри неврології та нейрохірургії на тему «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи та обміну речовин» (номер державної реєстрації 0115U007142). Дисертант є виконавцем фрагментів науково-дослідної роботи.

Мета дослідження – удосконалення діагностичних критеріїв та підвищення ефективності лікування синдрому неспокійних ніг у хворих із діабетичною поліневропатією на підставі вивчення особливостей клінічних та електрофізіологічних показників.

Завдання дослідження:

1. Виявити поширеність СНН у хворих з ЦД залежно від його типу, а також при ДПН.
2. Вивчити клінічні особливості СНН у хворих з ДПН шляхом використання основних діагностичних критеріїв СНН та Міжнародної шкали СНН, з'ясувати їх залежність від віку хворих, типу ЦД, ступеня його компенсації.
3. Визначити додаткові критерії діагностики СНН у хворих з ДПН шляхом співставлення клінічних даних та результатів, отриманих при проведенні актиграфії та іммобілізаційного тесту.
4. Вивчити порушення якості сну, як одного з основних маркерів якості життя у хворих з СНН на фоні ДПН за шкалою сонливості Epworth, опитувальником якості життя при СНН, за шкалою СНН-6.
5. Оптимізувати тактику лікування СНН у пацієнтів із ДПН.

Об'єкт дослідження – синдром неспокійних ніг у хворих із діабетичною поліневропатією симптомних стадій.

Предмет дослідження – динаміка клініко-неврологічних характеристик захворювання, клініко-електронеуроміографічних та актиграфічних показників.

Методи дослідження: загальноклінічне, клініко-неврологічне обстеження хворих (клініко-електрофізіологічні критерії ДПН (Dyck PJ et al., 1996) та СНН (IRLSG, 2003), Міжнародна шкала з визначення ступеня важкості СНН), нейропсихологічне обстеження з використанням опитувальників та шкал (діагностичні шкали з вивчення впливу хвороби на сон, соціальну активність, якість життя (шкала СНН-6, шкала сонливості Epworth, опитувальник якості життя при СНН)), електрофізіологічні дослідження (імобілізаційний тест (ІТ) та актиграфія), лабораторне дослідження з визначенням показників вуглеводного обміну (глюкоза натще, глікозильований гемоглобін), статистичне опрацювання результатів з використанням пакетів програм для персонального комп'ютера «Statistica 6.0».

Наукова новизна результатів дослідження.

Вперше, базуючись на результатах клінічного та інструментального обстеження хворих, здійснено комплексну оцінку та аналіз характеристик стану пацієнтів, вивчено зв'язки між ними, що дозволило підвищити ефективність лікування шляхом науково обґрунтованого застосування праміпексолу та зопіклону в терапії пацієнтів.

Уточнено поширеність СНН у хворих на ЦД та ДПН. Вперше з'ясовано, що при ЦД 2 типу СНН діагностується частіше в порівнянні з хворими з ЦД 1 типу (23,5% проти 0,79% випадків відповідно).

Вперше розроблено клінічні критерії диференційної діагностики СНН у хворих з ЦД та ДПН, до яких відносять рухи кінцівками уві сні, часті нічні пробудження, необхідність у ходьбі вночі, денну сонливість, що переважали у хворих з СНН на фоні ДПН.

Вперше з'ясовано, що відсутність ефекту від застосування препаратів для зняття нейропатичного болю у хворих з ДПН може слугувати додатковим критерієм діагностики СНН при ДПН.

Вперше розроблено методику диференційної діагностики СНН і ДПН за локалізацією точок турно-амплітудної «хмари» інтерференційної електронейроміографії (ЕНМГ): у хворих з СНН на фоні ДПН турно-амплітудна «хмара» з вираженою інтенсивністю розміщувалася в 1 полі графіка, у пацієнтів з ДПН без ознак СНН вона зміщувалася в сторону більшої амплітуди і меншої частоти (4, 7, 10 поля графіка). Це давало можливість провести швидку скринінгову діагностику СНН у хворих з ДПН та призначити етіопатогенетичне лікування.

Доповнено уявлення про вплив праміпексолу на сон хворих з СНН. Вперше констатовано, що при його застосуванні хворим із СНН на фоні ДПН показники шкали сонливості Epworth знизилися лише на 14,3%, а якість сну відповідала помірній сонливості, що потребувало подальшої медикаментозної корекції.

Вперше вивчено позитивний вплив терапії праміпексолом та зопіклоном у хворих з СНН на фоні ДПН. У дослідженнях інших авторів ці препарати вивчалися переважно в контексті монотерапії.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано спосіб диференційної діагностики та об'єктивного підтвердження СНН у хворих з ДПН шляхом проведення турно-амплітудного аналізу інтерференційної ЕНМГ. Локалізація точок турно-амплітудної «хмари» дасть можливість проводити швидку скринінгову діагностику СНН у хворих з ДПН (патент №108040 від 24.06.2016 р.).

Для оцінки впливу хвороби на сон, соціальну активність, якість життя хворих із СНН на фоні ДПН доцільно проводити їх опитування за шкалою СНН-6, опитувальником якості життя при СНН, за шкалою сонливості Epworth.

На підставі клінічних та інструментальних методів дослідження запропоновано спосіб лікування СНН у хворих з ДПН із застосуванням препаратів праміпексолу та зопіклону, що сприяє підвищенню ефективності терапії і зумовлює зменшення рухового неспокою в нижніх кінцівках та покращення сну, а тим самим і якості життя хворих.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувальний та діагностичний процес ендокринологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні (акт впровадження від

30.09.2017 року), неврологічного відділення міської клінічної лікарні №1 м. Івано-Франківська (акт впровадження від 10.10.2018 року), використовуються в педагогічному процесі кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 11.10.2018 року), кафедри неврології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» (акт впровадження від 06.10.2018 року), Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні (акт впровадження від 04.10.2018 року), кафедри невропатології та нейрохірургії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 05.10.2018 року).

Особистий внесок пошукача. Дисертація є самостійним науковим дослідженням автора. Здобувачем самостійно проведено аналіз наукової літератури та патентно-інформаційний пошук за темою дисертації. Спільно із науковим керівником сформульовані мета і завдання дослідження, визначено комплекс методів дослідження. Автором самостійно проведено відбір хворих та формування контингенту дослідних і контрольної груп, клініконеврологічне обстеження, спостереження за хворими в динаміці під час лікування. Спільно з фахівцями відповідних підрозділів виконано та проаналізовано результати клінічних та інструментальних методів дослідження. Дисертантом особисто проведені статистична обробка отриманих результатів та їх інтерпретація, написані та підготовані до друку статті та інші публікації, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження у практику. Результати досліджень викладені у статтях і матеріалах наукових конференцій. У наукових працях за темою дисертаційної роботи, що були опубліковані у співавторстві, внесок здобувача є визначальним, не було запозичення ідей та розробок співавторів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на міжнародному рівні: the 11th World Congress on Controversies in Neurology (Athens, Greece, 2017), the 12th World Congress on Controversies in Neurology (Warsaw, Poland, 2018); на регіональному рівні: науково-

практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина ХХІ століття» (Харків, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (м. Івано-Франківськ, 2013 р., 2014 р., 2016 р., 2018 р.), ІІІ науково-практичній конференції «Інновації в нейрохірургії» (Київ, 2016 р.), ІІ міжнародній науково-практичній конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Яремче, 2016 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць: 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень та включених у міжнародні наукометричні бази (з них 1 у провідному закордонному виданні), 9 тез доповідей на науково-практичних конференціях, 2 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 169 сторінках друкованого тексту (з них 110 сторінок основного тексту) та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 236 джерел інформації, з них 38 – кирилицею та 198 – латиницею. Роботу ілюстровано 30 таблицями та 30 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СИНДРОМ НЕСПОКІЙНИХ НІГ: ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНОЇ ТАКТИКИ

1.1. Епідеміологія, патогенез та клінічні особливості синдрому неспокійних ніг

СНН, або синдром Уїлліса-Екбома – сенсомоторний розлад, що характеризується непереборним бажанням рухати нижніми кінцівками з метою полегшення неприємних відчуттів у них [2, 6, 10, 13, 16, 41, 51, 53, 57, 111, 129, 212]. СНН вважається найпоширенішим руховим розладом, його вивченню присвячено багато робіт, виявлені окремі варіанти синдрому, встановлені «маскуючі» стани, що нагадують СНН, проте він надалі залишається «тіньовим» феноменом, про який мало відомо і лікарям, і пацієнтам [1, 12, 17, 52, 55, 73, 92, 123, 224, 234].

Вперше захворювання було описано ще в 1672 р. Томасом Уїллісом, але систематичне його вивчення почалося з 1942 р. завдяки шведському неврологу Екбому, на честь яких було названо цю патологію. [2, 11, 56, 68, 193, 215].

Поширеність СНН складає 5-15% в загальній популяції, хоча згідно з останніми епідеміологічними мультицентровими дослідженнями, куди увійшли 16 країн Північної Америки і Західної Європи, показники збільшилися до 29-30% [49, 142, 154, 173, 180, 223]. Вважається, що захворювання зустрічається в усіх вікових групах, проте частіше в людей середнього та похилого віку, жінки хворіють у 1,5 раза більше за чоловіків, хоча це може бути пов'язане із частішим їх звертанням за медичною допомогою [11, 14, 40, 46, 50, 159, 160].

СНН може бути первинним (ідіопатичним) і вторинним. Первинний СНН зазвичай проявляється в перші десятиріччя життя і в 60-90 % випадків має спадковий характер [10, 16, 59, 181, 185]. Проведені дослідження свідчать про аутосомно-домінантний тип успадкування з майже повною пенетрантністю та

експресивністю патологічного гена. У деяких сім'ях виявляється феномен антиципації – в наступних поколіннях тяжкість захворювання наростає, а вік його дебюту знижується [13, 146, 199, 220]. Варіабельна експресивність генетичного дефекту з великою кількістю легких випадків захворювання нерідко буває причиною того, що сімейний анамнез виявляється псевдонегативним. До теперішнього часу аналіз зчеплень виявив 8 генетичних локусів на різних хромосомах, які можуть бути пов'язані з СНН, хоча ні в одному випадку не можна сказати, що існує певний генетичний дефект, який є причиною захворювання. До зазначених локусів відносяться: RLS1 (12q), RLS2 (14q), RLS3 (9p), RLS4 (20p), RLS5 (2q), RLS6 (4q), RLS7 (17p), RLS8 (19p). Функція цих генетичних ділянок погано вивчена. Ні в одному дослідженні не виявлений зв'язок з генами дофамінергічної чи опіоїдної систем. Тільки один локус, зчеплений з СНН, виявився пов'язаним з низьким рівнем феритину і, відповідно, низьким рівнем заліза в організмі [13,40].

Проте доведено, що найчастіше ідіопатичний СНН має мультифакторну природу внаслідок взаємодії генетичних і зовнішніх факторів [1, 6, 11, 89, 181, 209]. Первинний СНН має хронічний перебіг, важкість симптомів наростає з часом, особливо при ранньому дебюті захворювання. Щоденні скарги виникають у віці 40-60 років, зазвичай хвороба має часті ремісії. Вторинний СНН виникає частіше у пізньому віці, для нього характерним є швидке прогресування симптомів. Найбільш поширеними причинами вторинного СНН є дефіцит заліза, термінальні стадії ниркової недостатності, вагітність, невропатії з переважною мієлінопатією, хвороба Паркінсона, радикулопатії, гіпотиреоз, ожиріння, прийом трициклічних антидепресантів, протиепілептичних препаратів, зловживання кофеїном [2, 3, 44, 45, 63, 96, 132, 178, 200, 204, 208, 210, 235].

Іноді прояви СНН відзначаються у здорових осіб в період стресу, після інтенсивного фізичного навантаження, а також при надмірному вживанні кофеїнвмісних продуктів, але, можливо, тільки при наявності схильності. З дефіцитом заліза може бути пов'язаний розвиток СНН в осіб, які часто здають кров [3, 178, 210].

Частий розвиток СНН при вагітності, можливо, пов'язаний з виснаженням запасів заліза і фолієвої кислоти. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що симптоми СНН розвиваються у 20-25% вагітних, частіше в III триместрі, і зникають незабаром після пологів [44, 200]. Причини асоціації між СНН і вагітністю точно не відомі. Найбільш вірогідні гіпотези, що зв'язують розвиток цього синдрому не тільки з дефіцитом заліза і фолатів, але також з гормональними змінами у вигляді підвищення рівня пролактину, прогестерону і естрогену [45, 96].

Серйозну клінічну проблему представляє СНН у хворих з уремією, при якій він виявляється з частотою 15-70% [39]. Патогенез цього синдрому при вираженій нирковій недостатності остаточно не зрозумілий, значна роль у розвитку даної патології знову ж таки відводиться дефіциту заліза [2, 63].

Патофізіологія СНН залишається недостатньо вивченою. Периферійна локація симптомів вказує на периферичне походження захворювання, але результати досліджень за останні роки свідчать про дисфункцію центральної нервової системи. Цілком ймовірно, що СНН виникає через комплекс взаємодій факторів периферичної та центральної нервової системи [2, 17, 68, 87, 217]. Подальші фармакологічні, нейрофізіологічні, генетичні та функціональні дослідження сприятимуть кращому розумінню патогенезу СНН.

У проаналізованій літературі доведено вплив порушеного обміну заліза та дофаміну в центральній нервовій системі на прояви СНН, проте не вдалося прийти до єдиної думки про процеси, що призводять до розвитку цих порушень. Ефективність дофаміну та його агоністів у лікуванні СНН наштовхує на думку про недостатність дофамінергічних систем головного мозку, які беруть участь у гальмівних процесах [64, 91, 146, 176, 182]. За допомогою позитронно-емісійної томографії у хворих з СНН виявлене помірне зниження захоплення $[^{18}\text{F}]$ -флуородопи в лущині, що свідчить про дисфункцію дофамінергічних нейронів чорної субстанції, проте на відміну від хвороби Паркінсона чисельність цих нейронів не знижується [42, 192, 204, 235]. На думку деяких авторів, провідну роль в патогенезі СНН відіграє дисфункція не нігростріарної системи, а провідних дієнцефально-спінальних дофамінергічних шляхів, які представлені групою

нейронів, що знаходяться в каудальному відділі таламуса і перивентрикулярній сірій речовині середнього мозку [68, 111, 181, 222]. Ця система регулює проходження сенсорної імпульсації через спинний мозок і, можливо, сегментарні механізми рухового контролю.

Посилення симптомів СНН увечері і в нічний час можна пояснити наявністю порушень в дофамінергічній системі: погіршення стану збігається за часом з добовим зниженням рівня дофаміну в мозку, а також зацікавленістю структур гіпоталамуса, зокрема супрахіазмального ядра, яке синтезує гіпокретин-1 або орексин А – нейротрансмітер, що регулює добові цикли фізіологічних процесів в організмі. У хворих з СНН виявляється зниження гіпокретину в церебро-спінальній рідині [64, 87, 97, 146, 181, 220].

У літературі є окремі дані про роль опіоїдної системи в патогенезі СНН. Це було помічено Уїллісом ще в XVII столітті, тоді як Екбом в 1945 р. описав позитивний вплив опіоїдів на симптоми СНН. У пацієнтів з СНН антагоніст дофамінових рецепторів пімозид може нейтралізувати позитивний ефект від агоніста опіоїдних рецепторів кодеїну. З іншого боку, було неможливим інгібувати ефект агоніста дофаміну бромкриптину антагоністом опіоїдів налоксоном [68, 181]. В іншому дослідженні налоксон міг посилити симптоми СНН у пацієнтів з премедикацією опіоїдами, тоді як антагоністи опіоїдів не провокували симптоми у нелікованих хворих [48, 64, 69, 75]. Вищеописані результати досліджень показують, що дофамінергічні і опіоїдні системи відіграють важливу роль в патофізіології СНН, хоча все ще не зрозуміло, як обидві системи взаємодіють у такому функціонуванні.

Крім того, виявлено значне зниження рівня феритину в лікворі хворих з СНН. Зв'язок СНН з дефіцитом заліза може визначатися важливою роллю заліза в функціонуванні дофамінергічних систем, оскільки воно є кофактором тирозингідроксилази, яка бере участь у перетворенні L-тироzinу в L-дигідроксифенілаланін (L-ДОФА). Відповідно, зниження рівня заліза призводить до зниження дофаміну [10, 44, 45, 47, 72, 81, 164].

У сучасній літературі обговорюється роль запалення та імунної дисфункції в патогенезі СНН через випадки поєднання СНН з такими інфекціями, як вірус імунодефіциту людини, гепатит С, бореліоз, а також із захворюваннями сполучної тканини (синдром Шегрена, системний червоний вовчак), целиакією, хворобою Крона, синдромом подразненого кишківника [56, 211, 212]. Всі ці стани можуть супроводжуватися підвищенням рівня гепсидину – гормону, що продукується в печінці і бере участь в регуляції заліза. Гепсидин зв'язується з ферропортином, який експортує залізо із клітин в кров'яне русло і призводить до його дефіциту.

Дослідження базальних гангліїв за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) при СНН не показало ніяких структурних аномалій та відхилень. Проведення функціонального МРТ виявило двобічну активацію мозочка і контрлатеральну активацію таламуса під час сенсорних симптомів (без рухів), та червоного ядра, коли ці сенсорні події супроводжувались руховою активністю [64, 149, 187].

Роль периферичної нервової системи в патогенезі СНН, за даними літератури, залишається неясною. З'ясування цієї проблеми є важливим, оскільки описано багато поєднань СНН з різними видами поліневропатій [113, 114, 117, 166, 198, 203]. Біопсія суральних нервів та реакція на температурну стимуляцію у хворих з ідіопатичним СНН показали абнормальні результати. Це може свідчити про наявність субклінічної аксональної невропатії у таких пацієнтів [68, 116, 117, 156, 203]. Проте не зрозуміло первинну чи вторинну роль в патофізіології СНН відіграють периферичні зміни.

Клінічно СНН характеризується двома основними групами симптомів: надмірною руховою активністю та суб'єктивними патологічними відчуттями, які тісно пов'язані між собою. Сенсорні симптоми представлені відчуттями поколювання, розпирання, свербіння, стягування, «повзання мурашок», іноді інтенсивних болів ріжучого чи стискаючого характеру, але найчастіше ці відчуття не мають хворобливого характеру, хоча й бувають вкрай тяжкими і неприємними. Болючі патологічні відчуття називають дизестезіями, неболючі – парестезіями, проте межа між ними умовна [2, 11, 17, 57, 567, 175, 176, 224]. Патологічні відчуття

при СНН спочатку мають обмежену локалізацію і найчастіше виникають в глибині гомілок. Проблеми в стопах виникають рідко, це є більш характерним для поліневропатій [4, 5, 8, 18, 71]. При подальшому прогресуванні вони часто поширюються вгору, залучаючи стегна і руки, зрідка тулуб і ділянку промежини. Неприємні відчуття зазвичай виникають з обидвох сторін, та більш ніж в 40% випадків вони бувають асиметричними, а іноді навіть односторонніми [6, 13, 62, 64, 95, 181].

Слід зазначити, що характер патологічних відчуттів у хворих з СНН залежить від пози та рухової активності. У більшості випадків вони виникають і посилюються в спокої (у положенні сидячи, а особливо лежачи) та зменшуються чи зникають при рухах [1, 6, 11, 16, 17, 55, 62, 68, 159, 193, 196, 202]. Для полегшення стану пацієнти змушені розтирати і масажувати кінцівки, витягувати, згинати, струшувати їх, перевертатися в ліжку, вставати і ходити по кімнаті або переступати з ноги на ногу. У кожного хворого формується свій «репертуар» рухів, які допомагають йому зменшити неприємні відчуття в кінцівках. Під час руху неприємні відчуття зменшуються або проходять, але варто хворому лягти, а іноді просто зупинитися, як вони знову посилюються [2, 12, 46, 55, 56, 59, 64, 65, 119, 181].

Симптоми СНН мають чіткий циркадний ритм, з'являючись або посилюючись у вечірній та нічний час. Зазвичай, максимальної виразності вони досягають у період від 0 до 4 години ранку, а мінімальної – в період від 6 до 10 години ранку. Це, до речі, збігається з добовим ритмом температури тіла: погіршення симптомів під час фази падіння температури та полегшення на фоні її фізіологічного підйому [1, 12, 14, 98, 150, 168, 175]. Спочатку в більшості хворих симптоми з'являються приблизно через 15-30 хвилин після того, як вони лягають у ліжку. Та в подальшому ритміка може нівелюватись, прояви стають більш ранніми і можуть виникати вдень. При важкому ступені СНН характерний добовий ритм зникає, і симптоми стають перманентними. Вони можуть з'являтися не тільки в лежачому положенні, але й при сидінні, чим значно погіршують перебування

хворих у громадських місцях, автотранспорті, літаках, а це значно впливає на якість життя [6, 10, 64, 70, 193, 207, 211, 225].

Прямим наслідком неприємних відчуттів у кінцівках і необхідності постійно здійснювати рухи є розлади сну. Пацієнти скаржаться на утруднене засинання, неспокійний нічний сон із частими пробудженнями [12, 13, 56, 66, 78, 131, 137, 200, 229, 230]. Наслідком інсомній є швидка стомлюваність, денна сонливість і значне зниження уваги в денний час. Скарга на поганий сон є провідною у більшості хворих, і саме це найчастіше приводить їх до лікаря. У багатьох пацієнтів через поганий сон, втому, зниження працездатності, обмеження у повсякденній діяльності виникає депресія [85, 120, 122, 147, 155, 161, 197, 201, 213]. СНН також впливає на можливість брати участь у таких видах соціальної активності, що вимагають нерухомості, спокою [11, 56, 66, 129].

Застосування критеріїв Міжнародної класифікації розладів сну (ICSD) дозволяє врахувати час виникнення симптомів та їх вплив на якість життя пацієнта:

1) легка форма: симптоми виникають епізодично, не викликають істотного порушення засинання, не погіршують якості життя вдень;

2) помірна форма: симптоми виникають не частіше 2 разів на тиждень, засинання й підтримання сну помірно порушено, якість життя вдень страждає помірно;

3) тяжка форма: симптоми виникають частіше 2 разів на тиждень, засинання та підтримання сну різко порушені, виражене погіршення якості життя вдень через сонливість і власне неприємні відчуття в кінцівках [41].

Ступінь важкості СНН оцінюється за Міжнародною шкалою СНН, яка складається з 10 запитань, що включають оцінку: 1) дискомфорту в ногах, (0–4 бали); 2) необхідності рухатися (0–4 бали); 3) зменшення дискомфорту в ногах при рухах (0–4 бали); 4) розладів сну (0–4 бали); 5) втоми і сонливості (0–4 бали); 6) частоти виникнення симптомів СНН (0–4 бали); 7) ступеня тяжкості СНН самим пацієнтом (0–4 бали); 8) середньої тривалості симптомів СНН протягом дня (0–4 бали); 9) впливу симптомів СНН на виконання щоденних сімейних, домашніх, соціальних, навчальних обов’язків (0–4 бали); 10) розладів настрою: агресивності,

депресії, пригніченості, занепокоєння (0–4 бали). Сума балів за шкалою визначає ступінь тяжкості СНН: дуже важкий (31–40 балів); важкий (21–30 балів); помірний (11–20 балів); легкий ступінь (1–10 балів); немає — 0 балів [2, 226].

1.2. Взаємозв'язок синдрому неспокійних ніг із ураженням периферичних нервів при цукровому діабеті

Часто вторинний СНН асоціюється з різними ПНП, зокрема діабетичною, алкогольною, амілоїдною. Однак дослідження поширення СНН в структурі ПНП, а також взаємозв'язку цих патологій досі є проблематичними, адже діагностування невропатій при СНН не уніфіковані в різних дослідженнях [61, 64, 117]. У деяких з них використовують лише електрофізіологічні дослідження і виявляють пошкодження великих волокон. В інших – при біопсії виявляють пошкодження в більш дрібних волокнах, відповідно ідентифікується більша кількість хворих з асимптомним пошкодженням периферичних нервів, у тому числі й у загальній популяції [68, 112, 116].

За даними проаналізованої літератури, поширеність СНН при ПНП коливається від 1 до 29% [114, 115, 181, 198]. Проте важко з'ясувати, чи зв'язок між патологіями є причинним. Деякі автори вважають, що зв'язок ПНП з СНН є недооціненим [17, 190], інші, навпаки, висловлюють сумніви, чи існує він загалом [68, 127].

В одному з проведених досліджень встановлювався взаємозв'язок СНН, ПНП та сімейної історії синдрому Екбома і було виявлено, що тільки у 25% хворих з СНН та позитивною сімейною історією спостерігалось зниження швидкості проведення імпульсів нервами нижніх кінцівок на відміну від 76,5% пацієнтів без позитивної сімейної історії ($p < 0,01$) [64, 181]. В іншому дослідженні вказано, що 92% хворих з ідіопатичним СНН та 13% з асоційованим СНН з ПНП мали сімейний анамнез [68, 117]. Пацієнти з ПНП мали більш пізній, проте гострий початок СНН. У деяких хворих з ПНП та супутнім СНН спостерігалися ознаки поверхневої сенсорної невропатії, причому неприємні відчуття (більшою мірою це стосується

печіння) виявлялися в стопах. А це важлива ознака клінічної диференціації. Вона означала, що у хворих є дві окремі нозології, які пацієнти і лікарі не відокремлювали, оскільки СНН рідко залучає лише стопи [114]. Ще однією ознакою, яка дозволяла відрізнити і виявити у хворого дві патології, було призначення дофамінергічних препаратів – вони зменшували бажання рухати ногами, проте не впливали на неврологічний дефіцит та пекучий невропатичний біль у нижніх кінцівках. На основі цих даних більшість авторів прийшло до думки, що ПНП можуть ініціювати вторинні зміни в центральній нервовій системі; при цьому СНН при невропатії може бути індукованим руховим розладом [173, 181].

Враховуючи ймовірний взаємозв'язок розвитку СНН та ПНП, було проведено ряд досліджень периферичної нервової системи у хворих з СНН без клінічних ознак ПНП. Так, дослідник Harriman [68] здійснив детальне вивчення біопсії малогомілкового нерва у хворих з синдромом Екбома і не виявив жодних патологічних змін у його волокнах. В іншому дослідженні, в якому взяли участь добровольці з ПРК без встановленого діагнозу СНН, автори не знайшли чіткої кореляції між порушенням провідності велико- і малогомілковими нервами та наявністю ПРК [198]. Якщо невропатію великих нервів можна виявити шляхом визначення швидкості проведення імпульсів, зміни більш дрібних гілок виявляють тільки за допомогою біопсії [64, 117]. У літературі описане дослідження з вивчення функціонального стану периферичних нервів у хворих з первинним СНН, причому без відхилень у неврологічному статусі. Обстеження включало електронейроміографію (ЕНМГ), оцінку температурної чутливості та біопсію суральних нервів. Отримано результати, контроверсійні попереднім дослідженням: у 90% хворих спостерігалось поєднання ендоневрального фіброзу та гострої аксональної дегенерації. При електронній мікроскопії в усіх пацієнтів виявлено аксональну атрофію та зміни мієліну. Сприйняття холоду і тепла були порушеними у 80% хворих. У 65% пацієнтів виявили зміни за даними ЕНМГ. Це дало підставу авторам стверджувати, що виникнення СНН при ПНП є поширеним явищем, проте залишається незрозумілим, чому в одних хворих з ПНП розвивається СНН, а в інших – ні [116, 127].

Є повідомлення, що з прогресуванням ПНП ознаки СНН зменшуються або зникають. Вважається, що слід диференціювати СНН при ПНП від ідіопатичного СНН і що аксональна невропатія є провокуючим фактором СНН [173].

Отже, результати вищенаведених досліджень свідчать про можливий зв'язок між СНН і ПНП, ці захворювання можуть бути коморбідними, а можуть бути і причинно-наслідковими [68, 116, 223]. Крім того, ПНП є важливою диференціально-діагностичною ознакою СНН, що зазвичай створює діагностичну плутанину. В деяких дослідженнях СНН не розглядався як окрема нозологія у хворих з ПНП, а вважався одним із її симптомів [83, 117].

Асоціація СНН з ЦД є знову ж таки контроверсійною думкою. Сучасними іноземними дослідженнями встановлено, що поширеність синдрому Екбома у хворих на ЦД складає 17-25% проти 7-15% в загальній популяції [169, 171, 236]. Їх результати підтвердили, що ДПН є фактором ризику СНН, але це лише частково пояснює високу поширеність захворювання при ЦД, маючи на увазі співіснуючу центральну дофамінергічну дисфункцію, яку спричиняє ЦД 2 типу [68, 84, 143, 145]. Цим пояснюється і більша розповсюдженість СНН серед хворих з ЦД 2 типу у порівнянні з 1 типом [83, 125, 169]. Однак гіпотеза, що ЦД без ПНП може викликати СНН, не знайшла підтвердження у дослідженнях. Так, обстежили когорту пацієнтів з ДПН; у 37,5% виявлено СНН, а з 106 хворих з ЦД без ПНП тільки 14% мали ознаки СНН, що майже не відрізнялося від контролю [236].

Автори також звертають увагу на те, що можливим ризиком розвитку СНН є пошкодження дрібних волокон при діабеті, яке часто не діагностується, адже його можна виявити тільки за допомогою біопсії. Тому запропоновано, щоб пацієнти з ЦД та СНН були обстежені на предмет невропатії дрібних волокон для розуміння, чи СНН виникає через центральні механізми впливу ЦД на дофамінергічну систему, чи внаслідок ПНП [5, 18, 115, 165, 194]. Це може виявитися корисним і в практиці, оскільки наявність невропатії дрібних волокон є джерелом ускладнень при ЦД, які призводять до виразок стопи через чутливо-трофічні порушення, чи серцево-судинних змін внаслідок вегетативної дизавтономії серця.

Слід зауважити, що іноді досить важко з'ясувати в пацієнта характер неприємних відчуттів, які примушують його рухати ногами. Зокрема, у хворих на ДПН це можуть бути скарги, подібні до симптомів СНН, тобто печія, поколювання, біль, свербіння, дискомфорт у ногах. Вони теж на початку збільшуються ближче до ночі, зменшуються при ходьбі та порушують сон. Проте при стандартній терапії ПНП не завжди досягається бажаного ефекту, і хворого продовжують турбувати вищеописані скарги. Ймовірно, має місце СНН, замаскований діагностованою ДПН, а також подібними скаргами, що й зумовлює неефективність призначеного лікування [12, 83, 85, 88, 143, 231].

Проведено багато досліджень, які вивчали розлади сну у хворих з ЦД. Виявлено, що денна сонливість, утруднене засинання, часті пробудження в більшості випадків турбували пацієнтів з ЦД у старшому віці в порівнянні з молодими. Серед можливих причин, таких як застосування медикаментів, порушення циркадних ритмів, змін настрою, у таких хворих часто виявляли прояви СНН, який призводив до порушення якості сну [86, 137, 163, 214].

1.3. Електрофізіологічні методи дослідження в діагностиці синдрому неспокійних ніг

Діагноз СНН базується на історії хвороби пацієнта. У хворих з типовими симптомами діагностика не складає труднощів, проте при наявних атипових ознаках та коморбідних захворюваннях діагноз можна встановити не відразу [10, 51, 82, 128, 133].

Наявні 4 основні діагностичні критерії СНН, які були запропоновані міжнародною групою з вивчення СНН (IRLSSG) [136]:

1. Симптоматична потреба рухати ногами, що зазвичай супроводжується або викликається неприємними відчуттями в них. Хворі ці скарги описують як «поколювання, повзання мурашок, біль, витягування, викручування, дія електричного струму». Інколи симптоми можуть поширюватися і на тулуб та верхні кінцівки.

2. Симптомокомплекс починається або погіршується під час відпочинку або в період зниженої фізичної активності (при сидінні, лежанні). Скарги виникають через декілька хвилин до однієї години іммобілізації. Спокій індукує ці симптоми незалежно від попередньої діяльності та положення тіла.

3. Скарги повністю або частково полегшуються при рухах. Це може бути ходьба, витягування кінцівок, розтирання, згинання/розгинання. Цей симптом відіграє важливу роль у диференціальній діагностиці СНН.

4. Вказані симптоми посилюються або виникають зазвичай увечері чи вночі, тобто носять циркадний характер. При важкому ступені СНН скарги з'являються і під час денного відпочинку.

В опрацьованій літературі відомі підтримуючі критерії СНН [2, 10, 54, 64, 82]:

- сімейна історія (більше 50% хворих з ідіопатичним СНН вказують на наявні подібні симптоми у рідних);
- реакція на лікування дофамінергічними препаратами (у 90% пацієнтів настає полегшення при застосуванні L-допи чи агоністів дофаміну);
- наявність ПРК під час неспання або сну.

Описані також асоційовані критерії СНН:

- типовий клінічний перебіг захворювання (симптоматика спочатку носить ремітуюче-рецидивуючий характер, пізніше стає безперервною або хронічно-прогресуючою);
- розлади сну (порушення засинання і часті пробудження турбують майже 90% хворих з СНН і є найчастішою причиною звернення до лікаря);
- медичне та фізикальне обстеження (дані неврологічного статусу у хворих з первинним СНН при відсутності коморбідних захворювань – у межах норми).

Згідно з опрацьованою літературою, найпоширенішим інструментальним методом діагностики СНН є полісомнографія – метод паралельної реєстрації різних фізіологічних показників під час сну, що дозволяє оцінити глибину сну і його стадійність, а також визначити стан дихання, амплітуду дихальних рухів грудної і черевної стінок, рухову активність (позиція тулуба, рухи кінцівками),

насичення крові киснем, наявність хропіння, роботу серця з відеомоніторингом поведінки людини під час сну [37, 130, 186, 227]. Такий діагностичний комплекс є важливим і заключним в діагностиці порушень сну та рухових розладів, особливо коли виникають труднощі в диференціальній діагностиці різних неврологічних захворювань. Для стандартного тесту пацієнт приходить до лабораторії сну ввечері за 1-2 години до сну, щоб кілька каналів даних могли бути записані до засинання. У ході дослідження поверхневі електроди накладаються на обличчя і волосисту частину голови та посилають електричні сигнали на вимірювальне обладнання. Навколо грудей і живота розміщуються ремені, які визначають стан дихання. До пальця верхньої кінцівки приєднується пульсоксиметр, який вимірює рівень сатурації киснем капілярної крові.

Дослідження включає такі методики: електроенцефалографія (ЕЕГ) – для вимірювання та оцінки мозкової активності та її змін при руховій активності; поверхнева ЕНМГ – дослідження м'язової активності, а саме: посмикувань, скреготіння зубами, періодичні рухи кінцівками; електроокулографія (ЕОГ) – використовується для запису рухів очима, які відіграють важливу роль у визначенні різних стадій сну, зокрема REM-фази; електрокардіограма (ЕКГ) – запис частоти серцевих скорочень і ритму; носові датчики для запису повітряного потоку; мікрофон – для запису хропіння [134, 227].

Стереотипні повторювані рухи, які виникають під час відпочинку (неспанья) у хворих з СНН, можуть з'являтися і під час сну вночі. Їх реєструють за допомогою полісомнографії. ПРКС – це ритмічні розгинання великого пальця і дорсифлексії гомілково-ступневого суглоба з подальшим випадковим згинанням коліна і стегна. Кожен рух триває від 0,5 до 5 сек. з частотою один на 20-40 сек. ПРКС виникають в кластерах, як правило, 4 рухи з інтервалом між рухами від 5 до 90 сек [78, 79]. Для характеристики ПРКС використовується індекс ПРКС (І ПРКС) – кількість рухів протягом однієї години сну [53, 79]. Згідно з даними міжнародної асоціації порушень сну (2003 р.), індекс ПРКС більше 5 вважається патологією. Під час ПРКС на ЕЕГ виникають періоди збудження, що є додатковим діагностичним

тестом СНН [60, 94]. При частих та інтенсивних рухах сон переривається і хворий потребує тривалого часу для того, щоб заснути знову.

Слід зазначити, що наявність тільки ПРКС не може слугувати єдиним маркером для встановлення діагнозу СНН, оскільки такі порушення можуть виникати і при інших захворюваннях, таких як нарколепсія, сонне апное, розлади поведінки під час REM-фази сну [10, 211, 221]. Тому патологічний індекс ПРКС може доповнювати клінічну картину захворювання та використовуватися для встановлення ступеня важкості СНН. Окремі автори виявили наявність подібних рухів ногами у здорових людей, що можуть виникати вночі без будь-яких сенсомоторних проявів удень. Такі рухи кінцівками ні в якому разі не потрібно плутати з ПРКС.

Більшість учених вважають, що саме через наявність ПРКС у хворих і виникають порушення сну: часті нічні пробудження, що призводять до денної сонливості [78, 99, 131, 140, 153, 158, 207]. Проте існують дослідження, в яких вивчався взаємозв'язок ПРКС, що можуть виникати і при інших захворюваннях та порушеннях сну. Доведено, що тільки при СНН виявлено кореляцію між наявністю ПРКС та змінами діагностичних шкал з розладів сну, тоді як при інших захворюваннях (сонні апное, нарколепсія) такого взаємозв'язку не було. Припущено, що розлади сну виникають не через наявність ПРКС, а через активацію збуджуючих систем, що спричиняє СНН [68, 135].

З позиції полісомнографії сон людини є багатофункціональним станом, складається із 4 стадій і включає фази повільного сну і фазу швидкого сну. Кожна із стадій і фаз має свої специфічні ЕЕГ, ЕКГ, ЕНМГ і ЕОГ та характеристики діяльності вегетативної нервової системи [37, 172, 225].

Такий метод діагностики є багатофункціональним та інформативним, проте для виявлення СНН та моніторингу перебігу захворювання, включаючи визначення ефективності терапії, немає необхідності в усіх вищеназваних методиках. Ці дослідження в комплексі є дорогавартісними, вимагають спеціального діагностичного обладнання, приміщення (лабораторії сну) та спеціальних навичок, тому вони є малодоступними.

Найбільш близьким та обраним за прототип методом діагностики СНН, а саме ступеня його важкості, є ІТ з використанням системи реєстрації – ЕНМГ [108, 135, 170, 174, 232]. Метою ІТ є виявлення ознак СНН не протягом сну, а під час неспанння. Оскільки чутливі симптоми через їх суб'єктивність оцінити важко, зусилля цього методу зосереджені на виявленні рухових симптомів. ПРК під час неспанння є подібними до таких під час сну, проте у їх оцінці спостерігаються деякі модифікації. Так, кожен рух триває від 0,5 до 10 сек. з інтервалом в 4-90 сек. ПРК вважається білатеральним, якщо інтервал між зміщенням руху в одній нозі відносно іншої менший 4 сек. Використання цих критеріїв по часу диференціює ПРК від міоклоній (за тривалістю) та від подовжених ЕНМГ- тонічних спалахів (по інтервалу між рухами). Найбільша тривалість руху під час неспанння сягає 10 сек., а під час сну – 5 сек. [78,79]. Довша величина руху під час неспанння є результатом довільного скорочення м'язів нижніх кінцівок, що слідує за коротшим мимовільним скороченням для того, щоб полегшити неприємні відчуття в ногах (дизестезії), які зазвичай тривають 2 сек. Таким чином, дизестезії та ПРК розглядаються як частини одного рухового акту.

ІТ являється інформативним та менш дороговартісним діагностичним методом для встановлення ступеня важкості СНН. Сьогодні проводяться масштабні дослідження щодо використання ІТ для оцінки ефективності лікування хворих з СНН [77, 104, 167, 216].

Через виражену щоденну мінливість симптомів СНН доцільним є використання амбулаторних діагностичних пристроїв, що можуть дати інформацію про важкість симптомів захворювання впродовж тривалого періоду [144, 148, 184]. Хоча полісомнографія вважається основним і найпоширенішим методом діагностики СНН, з кожним роком все частіше використовується актиграфія як спосіб виявлення ПРК під час сну. Актиграф є портативним пристроєм, що здатний відстежувати фізичні рухи і зберігати отриману інформацію. Він широко використовується для оцінки циклів відпочинку-активності у здорового населення при СНН, а також розладах сну, таких як інсомнія, порушення циркадного ритму. Сучасні актиграфи оснащені детектором руху і мають достатню пам'ять для записів

упродовж тривалого часу. Зручності обстеження полягають у тому, що його можна проводити поза межами лабораторії і навіть удома. В літературі описано, що протягом останніх років актиграфія все частіше використовується для виявлення ПРК при СНН. Прилад приєднується на зап'ястя чи гомілку і може вимірювати рухову активність тривало, навіть упродовж тижня, і на відміну від інших діагностичних методів може визначати ПРК як під час неспання, так і під час сну [76, 138, 148]. Деякі дослідження засвідчують, що наявна висока кореляція індексу ПРК між актиграфією та поверхневою ЕНМГ [68, 144, 181]. Перевагами методу є простота, здатність записувати протягом тривалих періодів, мінімізація «лабораторних» ефектів, які можуть порушувати якість сну пацієнта та можливість проведення обстежень навіть маленьким дітям та пацієнту з деменцією, коли інші методи обстеження не вдається використати. Проте актиграфія не надає інформацію про зв'язок рухів з певною фазою сну і не може застосовуватися для оцінки специфічних рухових порушень [64, 184].

1.4. Сучасний стан знань про лікування синдрому неспокійних ніг

Вибір лікувальної тактики у хворих із СНН залежить від важкості клінічних проявів і причини захворювання (первинний або вторинний характер). Як правило, підставою звернення пацієнта до лікаря служать клінічно значущі симптоми, які впливають на повсякденну, соціальну діяльність, сон та якість життя хворих. [38, 48, 141].

При вторинному (симптоматичному) СНН лікування повинно бути спрямоване на корекцію чи усунення основного захворювання або заповнення виявленого дефіциту (заліза, фолієвої кислоти, магнію) [14, 41, 101, 142]. Корекція дефіциту заліза з призначенням його препаратів показана в тому випадку, коли вміст феритину в сироватці нижче 50 мкг/мл. Зазвичай призначають сульфат, глюконат або фумарат заліза в дозі 325 мг (65 мг елементарного заліза) в поєднанні з вітаміном С (100-200 мг) 2-3 рази на день між прийомами їжі. Більш швидкий ефект дає внутрішнє введення декстрану заліза (100-200 мг елементарного заліза

кожні 1-4 дні). Лікування проводиться під контролем феритину, рівень якого повинен підтримуватися на рівні вище 50 мкг/л. Слід уникати перевантаження залізом, що загрожує розвитком гемохроматозу [14, 101].

Слід також відмінити засоби, які здатні посилювати прояви СНН:

- нейролептики та інші антидофамінергічеські кошти (метоклопрамід);
- антидепресанти: трициклічні, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, міртазапін;
- препарати літію;
- адреноміметики (тербуталін);
- антигістамінні засоби (за винятком тих, які не проникають через гематоенцефалічний бар'єр, наприклад, лоратадин);
- антагоністи H₂-рецепторів;
- ніфедипін та інші антагоністи кальцію;
- бета-блокатори [1, 10, 68].

При ідіопатичному СНН основою лікування є симптоматична терапія, з допомогою якої вдається домогтися повного регресу симптомів у значної частини хворих. Симптоматична терапія включає як немедикаментозні заходи, так і застосування лікарських засобів [6, 107, 110, 151, 181].

Лікування легких форм СНН може спочатку бути немедикаментозним, полягає в підтримці хворого і зміні стилю життя. Це особливо характерно для старших вікових груп, де можуть спостерігатися часті побічні дії від призначених препаратів. Вчений Екбом ще у 1945 році відзначав, що симптоми СНН більш виражені у хворих з холодними стопами, тоді як при підвищенні температури тіла вони зменшуються. У зв'язку з цим тепла ніжна ванна або легкий розігрівуючий масаж ніг перед сном можуть значно поліпшити стан [103, 183].

Рекомендується також застосовувати такі заходи: помірна фізична активність, особливо нижніх кінцівок; гігієна сну (засинання і прокидання в один і той самий час у провітреній кімнаті при температурі повітря 18°C при появі сонливості, обмежене вживання кофеїну, алкоголю, тютюну та їжі перед сном);

контрастні ніжні ванни; розумова активність, яка потребує значної концентрації уваги; застосування фізіотерапевтичних процедур (магнітотерапія, нейростимуляція, масаж) [14, 74, 75, 103, 183].

Згідно з проведеними дослідженнями, непоганий ефект у лікуванні легкого ступеня СНН має ефект плацебо. Так вчені Fulda та Wetter при проведенні метааналізу оцінили його ефект на 40% [64].

Лікарські засоби при СНН прийнято призначати в тих випадках, коли хвороба значно порушує життєдіяльність хворого, а немедикаментозні заходи виявляються недостатньо ефективними. У легких випадках, особливо при епізодичній появі симптомів, можна обмежитися прийомом седативних засобів рослинного походження, які можуть дати хороший, але іноді лише тимчасовий ефект. У більш важких випадках, що супроводжуються стійким порушенням сну, доводиться вибирати препарат з чотирьох основних груп: бензодіазепінів, дофамінергічних засобів, антиконвульсантів, опіоїдів [17].

Найбільш поширеними препаратами у лікуванні СНН вважаються дофамінергічні середники (препарати леводопи і агоністи дофамінових рецепторів (АДР)) [9, 89, 100, 107]. Леводопу при СНН почали застосовувати ще в 1985 році, пізніше призначали в комбінації з інгібіторами ДОФА-декарбоксилази бенсеразидом або карбідопою. Прийом леводопи покращує стан у 85% хворих [91, 109, 110]. Дофамінергічні засоби впливають на всі основні прояви СНН, в тому числі і ПРК. Вони є настільки ефективними, що позитивна реакція на них може слугувати додатковим критерієм діагностики СНН, а її відсутність, як, наприклад, при хворобі Паркінсона, слід вважати підставою для перегляду діагнозу [118, 151, 181]. Ефективність цих препаратів при СНН проявляється в значно менших дозах, ніж при хворобі Паркінсона.

За останні роки дослідники переглянули точку зору щодо застосування препаратів леводопи у хворих з СНН. Виявлено ряд побічних ефектів від застосування препаратів L-дофи, які потрібно брати до уваги. Подібно до пацієнтів з хворобою Паркінсона у таких хворих може розвинути синдром дизрегуляції дофаміну, що проявляється поведінковими порушеннями, такими як патологічна

схильність до азартних ігор, гіперсексуальність, патологічний шопінг, постійне бажання їсти [48, 75]. Приблизно у половини хворих на фоні тривалого лікування леводопою симптоми СНН поступово починають з'являтися все раніше (іноді навіть вдень), стають більш інтенсивними і поширеними; це так звана «аугментація». Чим вища доза леводопи, тим інтенсивніша аугментація [14, 101, 109], тому підвищення дози препарату в цій ситуації лише погіршує стан хворого, замикаючи хибне коло.

При тривалому застосуванні препаратів L-дофи у значної частини пацієнтів з СНН ефективність їх знижується, при цьому тривалість дії разової дози зменшується до 2-3 год., після чого може слідувати рикошетне посилення симптомів захворювання в другій половині ночі. В такому випадку потрібно збільшити дозу препарату або призначати ще один його прийом. Однак при збільшенні дози леводопи рикошетне посилення симптомів може не усунути, а лише зміститися на ранкові години, при цьому їх інтенсивність може збільшуватися. Також можливе поширення симптомів на інші частини тіла (руки, тулуб). Такий синдром називається феноменом «підсилення» і виникає майже у 90 % хворих з СНН при тривалому застосуванні препаратів дофаміну [69, 89, 206, 215].

АДР у хворих з СНН почали застосовувати після доведеної ефективності леводопи. Їх можна розглядати препаратами вибору при необхідності тривалого щоденного прийому. При СНН застосовують як ерголінові (бромкриптин, каберголін), так і неерголінові (праміпексол, ропінірол) АДР [9, 100, 139, 157]. Вважається, що неерголінові препарати мають перевагу, оскільки позбавлені багатьох побічних ефектів АДР, таких як фіброз серцевих клапанів, вазоспастичні реакції, ретроперитонеальний фіброз.

При тривалому застосуванні АДР ознаки аугментації виявляються приблизно у 20% хворих, проте вони майже ніколи не бувають настільки важкими, як при лікуванні леводопою [179, 188, 189]. Якщо один з АДР виявився неефективним, можна спробувати замінити його іншим препаратом із цієї групи.

При виникненні синдрому аугментації використовують наступні заходи:

- виключити прийом препаратів, здатних підсилити симптоми СНН (антигістамінних засобів, антидепресантів, нейролептиків);
- перевірити рівень феритину в плазмі і при необхідності коригувати дефіцит заліза;
- знизити дозу леводопи або вдатися до її дроблення, призначивши додатковий прийом в більш ранній час;
- додати АДР, знизивши дозу леводопи, або повністю перейти з леводопи на АДР;
- якщо аугментація виникла на тлі прийому АДР, знизити дозу АДР або вдатися до її дроблення, призначивши додатковий прийом в більш ранній час, або замінити АДР [134, 145].

За даними гайдлайнів, праміпексол є препаратом 1-ї лінії з високим рівнем доказовості у хворих з СНН [80, 93, 118, 134, 139, 167]. Він може бути рекомендований для лікування середніх і важких ступенів патології. Відповідно до останніх досліджень, цей препарат однаково впливає на сенсорні і рухові симптоми захворювання, а також значно покращує настрій у хворих з СНН [43, 93, 152, 228]. Позитивний вплив на емоційну сферу не описаний у жодному рекомендованому для застосування при СНН препараті. Проводилися дослідження щодо тривалого застосування праміпексолу, які виявили, що вираженість побічних дій є мінімальною (незначна нудота і сонливість) та зменшується з часом. Крім того, ефект підсилення при прийомі праміпексолу виникає значно рідше, ніж при прийомі інших дофамінергічних середників [162, 176, 205].

Важливо зауважити, що дофамінергічні препарати, усуваючи симптоми СНН, не завжди призводять до нормалізації сну, тому часто є потреба у призначенні снодійних середників чи транквілізаторів таким хворим [64, 68, 181].

Недостатньою є інформація щодо потреби застосування бензодіазепінів при СНН. Проведені рандомізовані дослідження описують позитивний вплив клоназепаму на якість сну у хворих з СНН, але інші симптоми захворювання такі як неспокій і неприємні відчуття в ногах, в тому числі і ПРК, не зменшувалися [80, 152, 205]. До побічних ефектів використання бензодіазепінів можна віднести

посилення денної сонливості, почастищення епізодів сонних апное, ризик виникнення когнітивних порушень, особливо у осіб похилого віку, а при тривалому прийомі – поступове зниження ефективності препарату. Вважається, що застосування препаратів цієї групи позитивно впливає при легких формах СНН. Тому автори дійшли висновку, що в монотерапії СНН такі препарати застосовувати не варто, а можливим є поєднання з дофамінергічними середниками при відсутності ефекту від інших снодійних засобів [74, 75].

Клонідин може бути корисний у пацієнтів із СНН та супутньою артеріальною гіпертензією, а також є препаратом вибору при уремії і в педіатричній практиці. При його застосуванні зростає ризик гіпотензії, а також можливе виникнення сонливості і дерматитів [63, 91].

У літературі описано застосування опіоїдів при лікуванні СНН, але їх використовують лише у випадку відсутності ефекту від інших медикаментів. Дані про клінічну ефективність опіоїдів при СНН мають низький рівень доказовості [48, 176, 181]. Вченими доведена позитивна дія трамадолу в порівнянні з іншими опіоїдними препаратами, що застосовувалися при СНН (пропоксифен, оксикодон) [101]. У ретроспективному огляді 113 хворих з СНН, що перебували тривало (5 років) на опіоїдній терапії (частіше тилідин, дигідрокодеїн, кодеїн, пропоксифен, метадон), повідомлено, що ці препарати мають довгостроковий ефект, добре переносяться і мають менший ризик аугментації на відміну від дофамінергічних середників. Проте спостерігалось часте виникнення сонних апное у пацієнтів, тому вони потребували ретельного полісомнографічного моніторингу [57, 68]. Рекомендовано поєднувати опіоїдні середники з препаратами дофаміну чи клоназепамом для мінімізації побічних дій медикаментів, адже застосування високих доз одного препарату може призвести до швидшого виникнення небажаних ефектів [48, 102].

Проаналізовані результати застосування габапентину в лікуванні СНН є дещо суперечливими. Одні дослідники вважають цей препарат ефективним у лікуванні помірних і важких ступенів СНН і підтверджують це дослідженнями, в яких доведено зменшення симптомів захворювання і ПРК на фоні застосування

габапентину за допомогою полісомнографічного моніторингу у порівнянні з плацебо [15, 58, 105, 181, 227]. Інші вчені розглядають габапентин як препарат резерву, який застосовують лише у випадку неефективності або неможливості прийому дофамінергічних середників, мотивуючи це тим, що він впливає більше на чутливі складові захворювання, а саме неприємні відчуття в ногах, але аж ніяк не здійснює вплив на руховий компонент СНН і не зменшує кількість ПРК [191]. Дослідження довготривалого прийому габапентину у хворих з СНН свідчать про підвищення частоти таких побічних ефектів, як сонливість і запаморочення, особливо при застосуванні високих доз препарату, більше у старшому віці [80, 90, 105]. А це теж впливає на якість життя хворих, змінюючи їх повсякденний спосіб життя.

Слід зауважити, що габапентин відповідно до стандартів лікування ПНП є препаратом вибору для хворих з больовими формами ДПН [7, 19, 35, 36].

У літературі описано застосування прегабаліну при синдромі Екбома. Вважається, що цей препарат на відміну від габапентину впливає і на моторні симптоми СНН, зменшуючи ПРК під час сну і неспання, що досліджувалося за допомогою ІТ та актиграфії [104, 106]. Проте немає достатнього досвіду в довготривалому застосуванні прегабаліну, тому його не вважають препаратом вибору при СНН. На даний час проводяться дослідження із вивчення патофізіологічних механізмів впливу прегабаліну на симптоми синдрому Екбома [43, 106, 109].

Немає доведених даних щодо ефективності інших антиконвульсантів, таких як карбамазепін чи вальпроати, при СНН [56, 118]. Незважаючи на позитивний вплив карбамазепіну на симптоми СНН, вчені вважають недоцільним його прийом при синдромі Екбома через нераціональне співвідношення ефективність-ризик, описуючи численні побічні ефекти, такі як седація, пошкодження функції печінки, синдром Стівена-Джонса, суїцидальні думки та зміни поведінки [64]. Також немає достатніх даних про ефективність використання вальпроєвої кислоти у хворих з СНН. Вважається, що цей препарат варто застосовувати при неможливості прийому дофамінергічних середників або при їх аугментації. Доведено ризик

виникнення дефектів нервової трубки та інших вроджених вад, таких як черепно-лицьові та серцево-судинні аномалії в дітей, що зазнали впливу вальпроатів, перебуваючи в лоні матері [89]. Враховуючи, що вторинний СНН часто виникає при вагітності і пов'язаний із дефіцитом заліза, цей препарат не рекомендовано вживати таким пацієнтам.

Докази ефективності застосування антидепресантів при СНН є суперечливими. Дослідник Vaughman при спостереженні за 1693 хворими, що приймали антидепресанти, довів зв'язок розвитку СНН із статтю [197]. Встановлено, що чоловіки мають більший ризик розвитку СНН у порівнянні з жінками при прийомі таких антидепресантів, як циталопрам, пароксетин та амітриптилін. Тільки флуоксетин показав підвищений коефіцієнт ризику для жінок.

Щодо застосування антидепресантів при СНН з метою покращення настрою, оскільки у багатьох хворих на фоні порушення сну виникає депресія, теж немає одностайної думки. Деякі дослідження описують ефективність селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну шляхом пригнічення активності дофамінергічних нейронів [102, 107, 110]. Інші описують посилення симптомів захворювання при тривалому прийомі цих препаратів [195].

Лікування СНН є довготривалим, у зв'язку з чим дуже важливо дотримуватися єдиної стратегії. Іноді його проводять лише в період посилення симптомів, але часто хворі для підтримки медикаментозної ремісії змушені приймати ті чи інші препарати постійно. Лікування краще починати з монотерапії, вибираючи препарат з урахуванням його ефективності у кожного конкретного хворого і наявності супутніх захворювань. При недостатній ефективності монотерапії або в тих випадках, коли через побічні ефекти не вдається досягти терапевтичної дози одного з препаратів, можливе застосування комбінації засобів з різним механізмом дії у відносно невеликих дозах. У ряді випадків доцільно проводити ротацію декількох препаратів, що дозволяє зберегти їх ефективність [101, 167, 181].

Проаналізувавши дані літератури виявлено чимало робіт, присвячених лікуванню СНН, проте у проведених дослідженнях інших авторів препарати вивчалися переважно в контексті монотерапії [126, 139, 179]. Тому не втрачає актуальності вивчення впливу поєднаного застосування агоністів дофаміну та препаратів, що покращують сон у пацієнтів з СНН.

Незважаючи на певні досягнення у вивченні цієї теми, здобуті вченими за останні роки, доцільність продовження таких досліджень залишається актуальною. Враховуючи значну поширеність вторинних форм СНН, вищеописаний взаємозв'язок СНН з ЦД, зокрема ДПН, потребують уточнення питання диференційної діагностики причин неприємних відчуттів та надмірної рухливості в нижніх кінцівках через виражену клінічну схожість цих патологій та часту неефективність симптоматичної терапії для купіювання симптомів ДПН, що тим самим дасть можливість діагностувати СНН у хворих з ДПН, призначати адекватне і ефективне лікування в найшвидші терміни та покращувати якість життя хворих.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ

2.1. Загальна характеристика хворих

За інформованою згодою проведено опитування 378 хворих з цукровим діабетом (ЦД) 1 і 2 типів, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, неврологічному та хірургічному відділеннях міської клінічної лікарні №1 м. Івано-Франківська з 2013 по 2018 роки. Шляхом клінічного інтерв'ювання у хворих з ЦД було з'ясовано, що в 211 (55,8%) з них був наявний больовий синдром і/або затерпання, або/та інші неприємні відчуття в ногах, що виникали переважно в спокої/вночі і полегшувалися/зникали під час рухів кінцівками. У всіх цих пацієнтів діагностовано діабетичну поліневропатію (ДПН) за даними неврологічних тестів та за допомогою ЕНМГ. Серед них було 125 (59,2%) чоловіків та 86 (40,8%) жінок (рис. 2.1), 59 (27,9%) жителів міста та 152 (72,1%) – сільської місцевості.

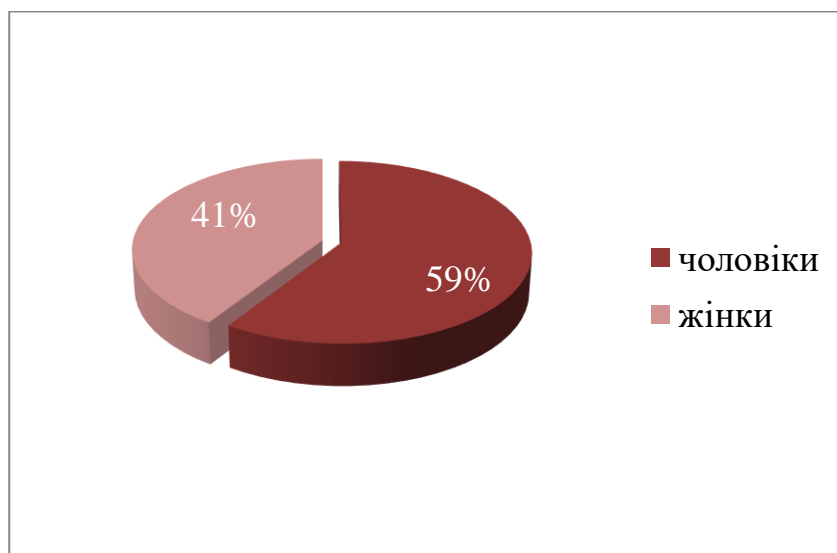


Рис. 2.1. Розподіл хворих з діабетичною поліневропатією за статтю.

Вік хворих становив 29 - 65 років, середній вік – 53 [42; 61] роки, в тому числі було 32 (15,2%) хворих віком 18-44 роки (молодий і зрілий вік), 135 (63,9%) хворих віком 45-59 років (середній вік) та 44 (20,9%) хворих віком 60-74 роки

(похилий вік). Розподіл за віковими групами проведений відповідно до періодизації онтогенезу людини, наведеної В.С. Тарасюком [21].

ЦД 1 типу був виявлений у 49 (23,2%) хворих, ЦД 2 типу – у 162 (76,8%) пацієнтів (рис. 2.2).

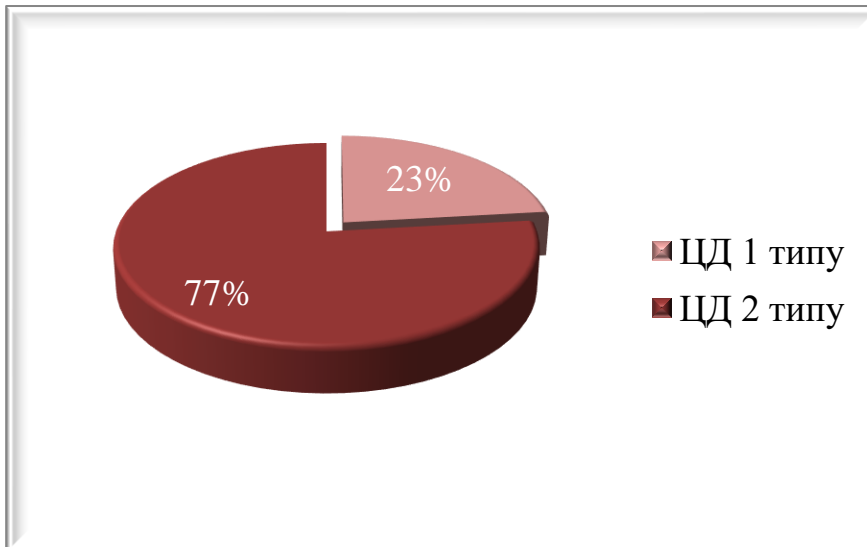


Рис. 2.2. Розподіл хворих з діабетичною поліневропатією за типом цукрового діабету.

За рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) було встановлено ступінь компенсації ЦД (табл.1). Виявлено 13 (6,2%) хворих з компенсованим ЦД (рівень HbA1c – 6,5%-6,9%), 22 (10,4%) хворих із субкомпенсованим ЦД (рівень HbA1c – 7%-7,5%) та 176 (83,4%) хворих із декомпенсованим ЦД (рівень HbA1c >7,5%).

Таблиця 2.1

Ступінь компенсації цукрового діабету залежно від рівня глікозильованого гемоглобіну

| Ступінь компенсації ЦД | ЦД 1 типу (n=49) | | ЦД II типу (n=162) | |
|------------------------|---------------------|-------|-----------------------|-------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Компенсований ЦД | 12 | 24,49 | 2 | 1,23 |
| Субкомпенсований ЦД | 14 | 28,57 | 7 | 4,32 |
| Декомпенсований ЦД | 23 | 46,94 | 153 | 94,44 |

Компенсований і субкомпенсований ЦД частіше було діагностовано у хворих з ЦД 1 типу, тоді як декомпенсований ЦД переважав у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Серед 211 хворих ДПН ІА стадії діагностовано у 115 (54,5%) пацієнтів, ДПН ІБ стадії – у 36 (17,1%) хворих, ДПН ІІІ стадії виявлено у 60 (28,4%) пацієнтів [86].

Після проведеного лікування 211 хворих з ДПН, що включало нормалізацію глікемії, дисліпідемії, α -ліпоеву кислоту, бенфотіамін та габапентин, у 45 (21,3%) пацієнтів біль уже не турбував, але зберігалось бажання рухати кінцівками у стані спокою, переважно вночі, що дало підставу запідозрити СНН. У 47 (22,3%) біль та неприємні відчуття в кінцівках дещо зменшувалися, однак було бажання рухати ногами, щоб зменшити ці неприємні відчуття. Слід зауважити, що габапентин призначали, починаючи з дози 300 мг на добу, яку поступово збільшували до ефективної, при якій зникав біль та інші неприємні відчуття в ногах. Ефективна доза для кожного пацієнта була різною. Зокрема, у 7 (3,3%) пацієнтів ефект виникав при застосуванні 2400 мг габапентину на добу. Використання основних діагностичних критеріїв СНН (IRLSSG, 2003) дало можливість підтвердити діагноз СНН у хворих, які не відмітили ефекту від стандартного лікування ДПН.

Хоча підозра щодо СНН у деяких пацієнтів з ДПН була і до лікування, оскільки клінічні симптоми захворювань є дуже схожими, зокрема, симптоми 32 хворих з ДПН відповідали діагностичним критеріям СНН. Для порівняння клінічних симптомів захворювання було опитано 15 хворих з ідіопатичним СНН (табл. 2.2).

З таблиці 2.2 видно, що парестезії нижніх кінцівок, болі в ногах, що призводять до надмірної рухової активності, утруднене засинання трапляються однаково як у хворих з ДПН, так і у хворих з виявленим СНН на фоні ДПН ($p > 0,05$) та в пацієнтів з ідіопатичним СНН ($p > 0,05$), на відміну від рухів кінцівками уві сні, частих нічних пробуджень та потреби у ходьбі вночі, що спостерігаємо переважно у хворих з СНН на фоні ДПН ($p < 0,05$) та ідіопатичним СНН ($p < 0,05$). Відсутня вірогідна різниця за клінічними симптомами між хворими з СНН на фоні ДПН та хворими з ідіопатичним СНН ($p > 0,05$).

Таблиця 2.2

Порівняльна оцінка скарг хворих з діабетичною поліневропатією та синдромом неспокійних ніг

| Скарги хворих | Хворі з ДПН n= 119 | | Хворі з СНН на фоні ДПН n=92 | | Хворі з ідіопатичним СНН n=15 | |
|-----------------------------------|-----------------------|-------|------------------------------------|-------|----------------------------------------|-------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Парестезії нижніх кінцівок | 119 | 100 | 92 | 100 | 15 | 100 |
| Болі в ногах | 108 | 90,76 | 75 | 81,52 | 13 | 86,67 |
| Утруднене засинання | 91 | 76,47 | 92 | 100 | 15 | 100 |
| Часті нічні пробудження | 22 | 18,49 | 74 | 80,43 | 13 | 86,67 |
| Недостатній сон | 90 | 75,63 | 86 | 93,48 | 14 | 93,33 |
| Надмірна рухова активність | 88 | 73,95 | 92 | 100 | 15 | 100 |
| Судоми литкових м'язів | 94 | 78,99 | 41 | 44,57 | 8 | 53,33 |
| Рухи кінцівками уві сні | 8 | 6,72 | 83 | 90,21 | 14 | 93,33 |
| Необхідність у ходьбі вночі | 4 | 3,36 | 55 | 59,78 | 10 | 66,67 |
| Поява скарг при тривалому сидінні | 47 | 39,49 | 48 | 52,17 | 9 | 60 |
| Сонливість вдень | 41 | 34,45 | 73 | 79,35 | 12 | 80 |

Серед 92 хворих з ДПН та виявленим СНН було 50 (54,4%) чоловіків і 42 (45,7%) жінки (рис. 2.3).

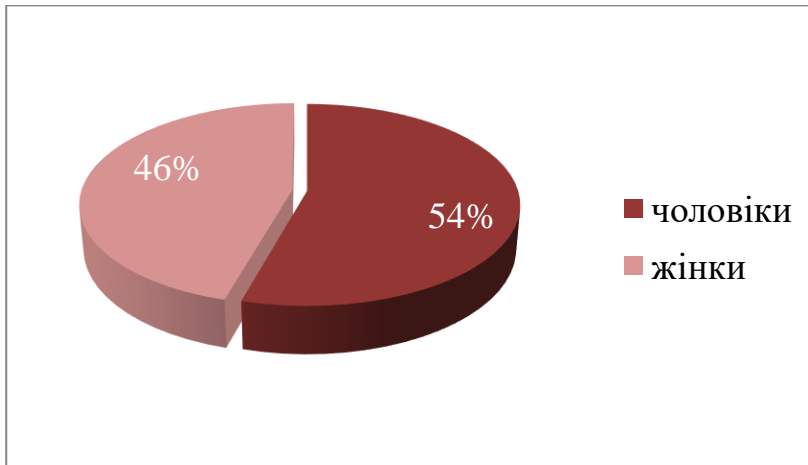


Рис. 2.3. Розподіл хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за статтю.

Середній вік хворих з СНН на фоні ДПН складав – 54 [43; 64] роки, серед них 11 (11,9%) хворих молодого і зрілого віку, 65 (70,7%) – середнього і 16 (17,4%) хворих похилого віку (рис. 2.4).

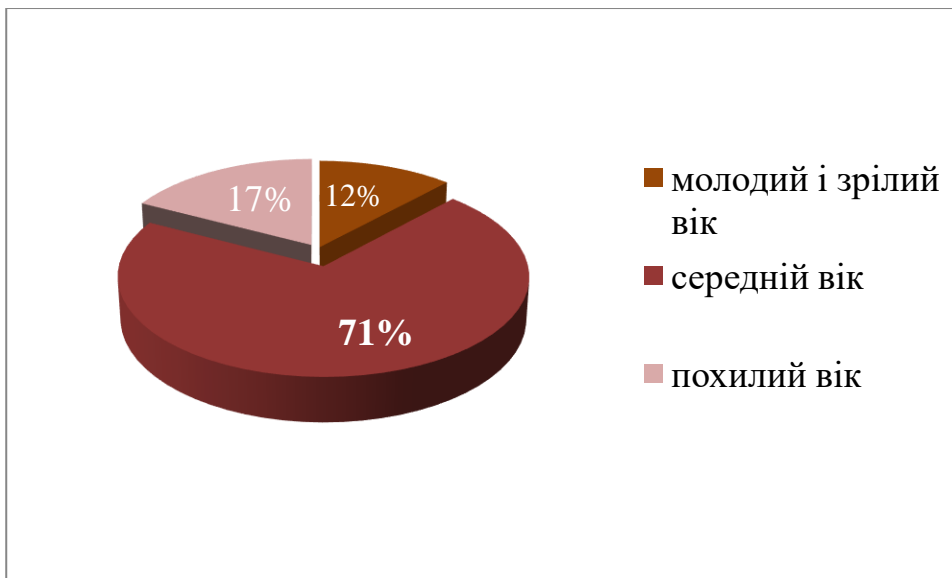


Рис. 2.4. Розподіл хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за віком.

Слід зауважити, що серед 49-и хворих з ЦД 1 типу СНН було виявлено лише у 3 (6,9%) пацієнтів на відміну від осіб з ЦД 2 типу, де кількість пацієнтів з СНН цієї групи становила 89 (54,9%) ($p < 0,05$) (рис.2.5).

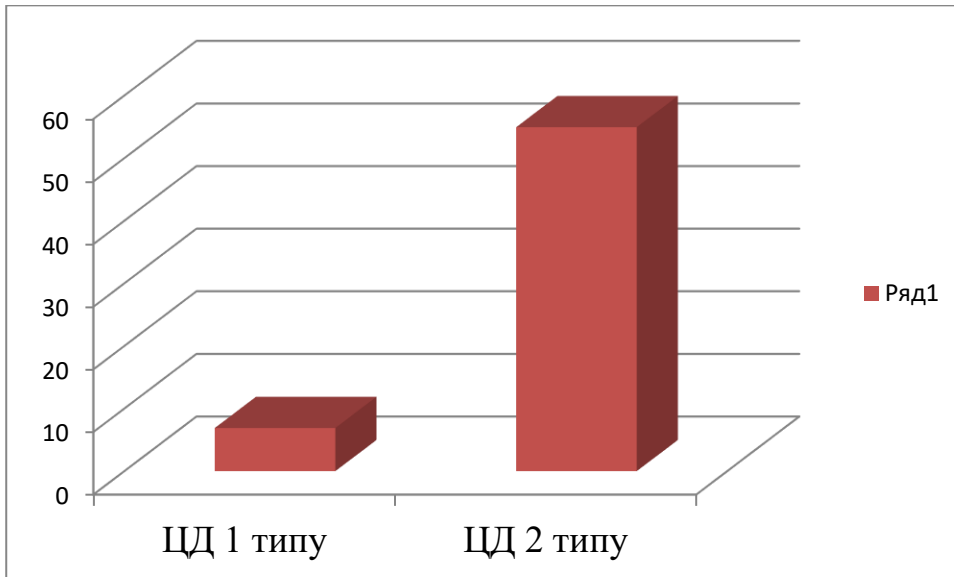


Рис. 2.5. Кількість хворих із синдромом неспокійних ніг залежно від типу цукрового діабету, %.

У 7 (7,61%) хворих за рівнем HbA1c виявлено компенсований ЦД, у 11 (11,2%) хворих – субкомпенсований та у 74 (80,4%) пацієнтів – декомпенсований ЦД (рис. 2.6). Групу з компенсованим ЦД становили всі хворі з ЦД 1 типу та 4 хворі з ЦД 2 типу. До хворих з субкомпенсованим і декомпенсованим ЦД увійшли пацієнти з ЦД 2 типу.



Рис. 2.6. Розподіл хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за ступенем компенсації цукрового діабету.

У 51 (55,4%) хворого з СНН діагностована ДПН ІА стадії, у 13 (14,1%) – ІБ і у 28 (30,4%) хворих – ІІІ стадія ДПН (рис. 2.7). Можна зробити висновок, що ІІІ

стадія ДПН найбільш маскувала СНН, оскільки майже у 50% хворих з ДПН III стадії виявлено СНН, враховуючи безбольові форми ДПН (тільки 47% хворих з ДПН III стадії скаржилися на біль у ногах).

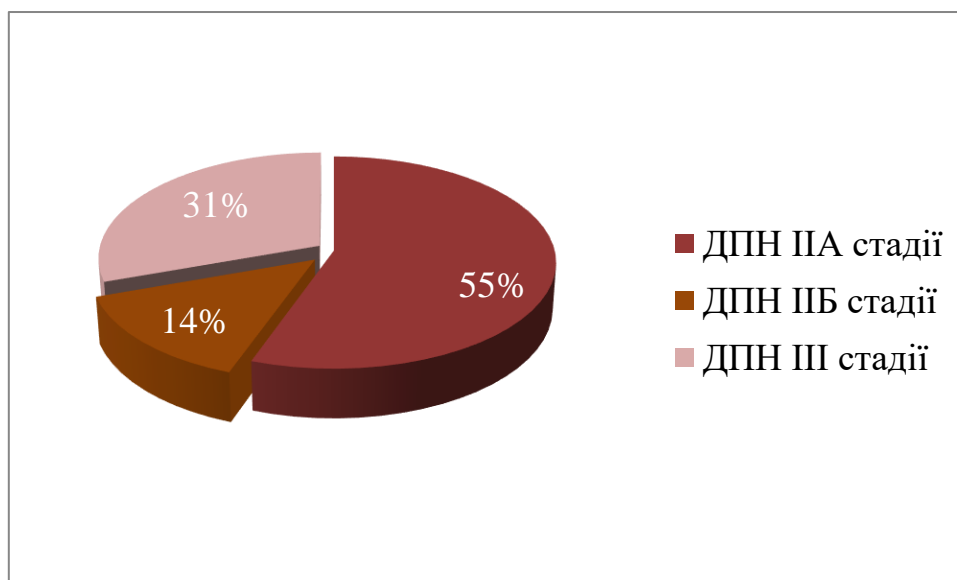


Рис. 2.7. Розподіл хворих із синдромом неспокійних ніг за стадією діабетичної поліневропатії.

За Міжнародною шкалою СНН у 9 (9,8%) хворих мав місце легкий ступінь СНН, що відповідало $7,2 \pm 0,23$ б, у 69 (75,0%) хворих – помірний ступінь важкості ($16,4 \pm 0,12$ б). У 12 (13,0%) хворих діагностовано важкий ступінь СНН ($24,3 \pm 0,19$ б) і у 2 (2,2%) із них спостерігався дуже важкий ступінь СНН, що відповідав $32,4 \pm 0,25$ б (рис. 2.8).

Ступінь СНН залежав від стадії ДПН. Так, у 9 хворих з легким ступенем СНН спостерігалася ДПН IIА стадії, серед 69 хворих з помірним ступенем СНН ДПН IIА стадії виявлено у 42 пацієнтів, IIБ стадії – у 13 хворих та ДПН III стадії діагностовано у 14 пацієнтів. Важкий та дуже важкий ступінь СНН спостерігався у хворих з ДПН III стадії.

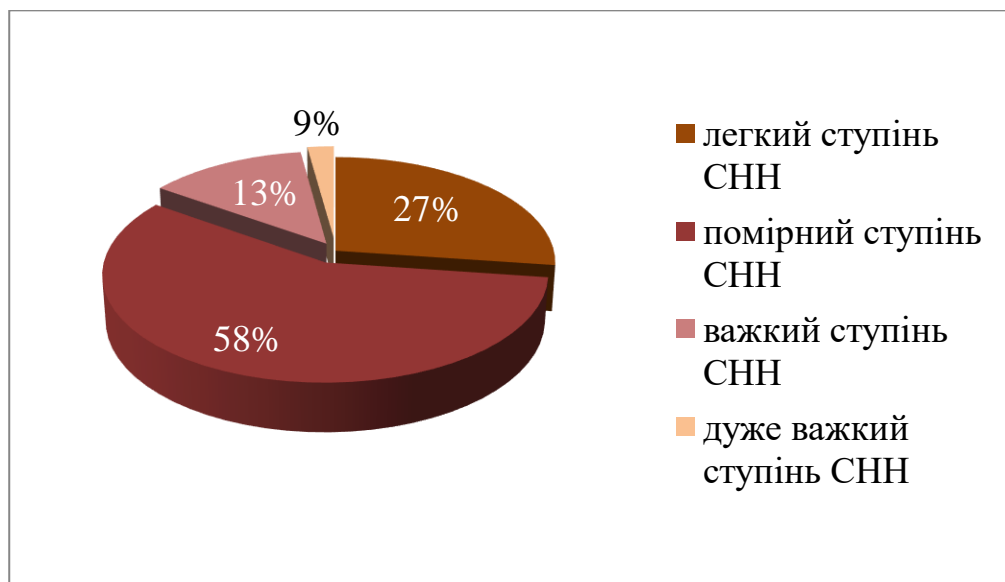


Рис. 2.8. Розподіл хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за ступенем важкості.

2.2. Методи дослідження

Всі обстеження проведені за підписаною інформованою згодою пацієнтів при поступленні та на 30-й день лікування.

Згідно з розробленою індивідуальною картою пацієнта в усіх хворих було діагностовано ДПН шляхом:

1) дослідження неврологічного статусу: сухожилкових рефлексів (за допомогою неврологічного молоточка), поверхневої чутливості: больової (за допомогою неврологічної ручки «Neuropen»), температурної (термічним наконечником «Tір-term»), тактильної (за допомогою бавовняної вати): та глибокої чутливості: вібраційної (використовуючи градуйований за 8-бальною шкалою 128 Гц камертон) та суглобово-м'язового відчуття (шляхом здійснення пасивних рухів I пальця стопи);

2) визначення клінічних характеристик захворювання: ДПН ПА стадії діагностували хворим з відповідними скаргами та позитивними результатами неврологічних тестів, ДПН ПБ стадії – при зниженні сили розгиначів стопи менше,

ніж на 50 % від норми, ДПН III стадії – при наявності трофічних виразок стоп і ампутацій пальців в анамнезі;

3) проведення електронейроміографії (ЕНМГ).

Для виключення інших причин поліневропатії (B12-дефіцитна, паранеопластична, інтоксикаційна) всім хворим проводили загальний аналіз крові + тромбоцити, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, Rtg-графію ОГК, для жінок – консультація гінеколога, для чоловіків – обстеження в оглядовому кабінеті при відсутності результатів планових консультацій.

Критерії виключення хворих з дослідження:

- 1) хворі з ДПН в гострий період трофічних виразок та з ампутованою стопою;
- 2) пацієнти з іншими видами поліневропатій;
- 3) хворі з порушеннями сну, при яких виникають рухи ногами уві сні (нарколепсія, сонні апное, розлади поведінки під час REM-фази сну);
- 4) хворі з крампі, позиційним дискомфортом;
- 5) хворі із залізодефіцитною анемією;
- 6) пацієнти з онкологічними захворюваннями в анамнезі;
- 7) хворі з перенесеними гострими порушеннями мозкового кровообігу;
- 8) пацієнти з генералізованим тривожним розладом та акатизією (спричиненою прийомом нейролептиків, антидепресантів, антиконвульсантів, опіоїдів).

Відповідно до стандартів обстеження хворих з ЦД усім пацієнтам проводилися: аналіз крові на цукор, глікемічний профіль, глікозильований гемоглобін. Пацієнти консультовані офтальмологом, судинним хірургом.

У 35 хворих була діагностована гіпертонічна хвороба, у 28 пацієнтів – ішемічна хвороба серця, у 43 хворих – хронічний холецистит та хронічний панкреатит. Супутніх неврологічних захворювань, окрім ДПН, у обстежених пацієнтів не спостерігалось.

2.2.1. Діагностичні шкали

Хворим з виявленим СНН проводилося опитування за міжнародною шкалою СНН (International Restless Legs Syndrome Rating Scale, 2003) [134, 225], шкалою СНН-6 [148], опитувальником якості життя при СНН (John Hopkins, 2005) [39] та шкалою сонливості Epworth [138].

Важкість захворювання встановлювали за допомогою Міжнародної шкали СНН, сума балів якої визначала ступінь тяжкості патології: дуже важкий (31-40 балів); важкий (21-30 балів); помірний (11-20 балів); легкий ступінь (1-10 балів); немає – 0 балів (табл.2.3).

Таблиця 2.3

Шкала оцінки ступеня важкості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---|
| 1. Як би Ви оцінили дискомфорт в руках або ногах, обумовлений синдромом неспокійних ніг? | Дуже важкий | 4 |
| | Важкий | 3 |
| | Помірний | 2 |
| | Легкий | 1 |
| | Немає | 0 |
| 2. Як би Ви оцінили необхідність рухатися, обумовлену синдромом неспокійних ніг? | Дуже важко | 4 |
| | Важко | 3 |
| | Помірно | 2 |
| | Легко | 1 |
| | Немає | 0 |
| 3. Наскільки зменшується дискомфорт у руках або ногах при рухах? | Немає полегшення | 4 |
| | Легке полегшення | 3 |
| | Помірне полегшення | 2 |
| | Практично повне полегшення | 1 |
| | Симптоми СНН відсутні | 0 |

Продовження таблиці 2.3

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---|
| 4. Наскільки важким є порушення сну, обумовлене симптомами синдрому неспокійних ніг? | Дуже важке | 4 |
| | Важке | 3 |
| | Помірне | 2 |
| | Легке | 1 |
| | Немає | 0 |
| 5. Наскільки важкими є втома або сонливість, зумовлені симптомами синдрому неспокійних? | Дуже важкими | 4 |
| | Важкими | 3 |
| | Помірними | 2 |
| | Легкими | 1 |
| | Немає | 0 |
| 6. Як би Ви оцінили ступінь важкості вашого захворювання? | Дуже важка | 4 |
| | Важка | 3 |
| | Помірна | 2 |
| | Легка | 1 |
| | Немає | 0 |
| 7. Як часто у Вас виникають симптоми синдрому неспокійних ніг? | Дуже важкі (від 6 до 7 днів у тиждень) | 4 |
| | Важкі (від 4 до 5 днів у тиждень) | 3 |
| | Помірні (від 2 до 3 днів у тиждень) | 2 |
| | Легкі (1 день у тиждень або рідше) | 1 |
| | Немає | 0 |

Продовження таблиці 2.3

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 8. Якщо у Вас відзначаються симптоми синдрому неспокійних ніг, то яка їхня тривалість в середньому впродовж дня? | Дуже важкі (8 і більше годин на добу) | 4 |
| | Важкі (від 3 до 8 годин на добу) | 3 |
| | Помірні (від 1 до 3 годин на добу) | 2 |
| | Легкі (менше 1 години на добу) | 1 |
| | Немає | 0 |
| 9. Наскільки важким є вплив симптомів синдрому неспокійних ніг на вашу здатність виконувати щоденні справи, наприклад: виконувати сімейні, домашні, соціальні, навчальні або робочі обов'язки? | Дуже важким | 4 |
| | Важким | 3 |
| | Помірним | 2 |
| | Легким | 1 |
| | Немає | 0 |
| 10. Наскільки важкими є розлади настрою, обумовлені симптомами синдрому неспокійних ніг, наприклад: агресія, депресія, пригніченість, неспокій або дратівливість? | Дуже важким | 4 |
| | Важким | 3 |
| | Помірним | 2 |
| | Легким | 1 |
| | Немає | 0 |

Якість життя пацієнтів з СНН на фоні ДПН вивчали за допомогою опитувальника якості життя при СНН, що оцінює загальний вплив хвороби на якість життя в діапазоні від «0» — найгірша якість життя до «100» — найкраща якість життя, включаючи соціальну функцію, денне функціонування, якість сну і емоційну сферу (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Опитувальник якості життя при СНН

| Запитання | Відповіді | К-ть балів |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. Наскільки некомфортним (неприємним) був для Вас неспокій у ногах протягом останніх 4-х тижнів? | <input type="checkbox"/> ніколи <input type="checkbox"/> декілька разів <input type="checkbox"/> часто <input type="checkbox"/> майже весь час <input type="checkbox"/> завжди | 5 4 3 2 1 |
| 2. Як часто впродовж останніх 4-ох тижнів неспокій у ногах заважав повсякденній вечірній активності? | <input type="checkbox"/> ніколи <input type="checkbox"/> декілька разів <input type="checkbox"/> часто <input type="checkbox"/> майже весь час <input type="checkbox"/> завжди | 5 4 3 2 1 |
| 3. Як часто впродовж останніх 4-ох тижнів неспокій в ногах заважав вечірній соціальній активності? | <input type="checkbox"/> ніколи <input type="checkbox"/> декілька разів <input type="checkbox"/> часто <input type="checkbox"/> майже весь час <input type="checkbox"/> завжди | 5 4 3 2 1 |
| 4. Як часто впродовж останніх 4-ох тижнів Ви почувалися некомфортно при вставанні зранку через неспокій у ногах? | <input type="checkbox"/> жодного разу <input type="checkbox"/> декілька разів <input type="checkbox"/> часто <input type="checkbox"/> майже весь час <input type="checkbox"/> завжди | 5 4 3 2 1 |
| 5. Як часто впродовж останніх 4-ох тижнів Ви спізнювалися на роботу або перші ранкові справи через синдром неспокійних ніг? | <input type="checkbox"/> жодного разу <input type="checkbox"/> декілька разів <input type="checkbox"/> часто <input type="checkbox"/> майже весь час <input type="checkbox"/> завжди | 5 4 3 2 1 |

Продовження таблиці 2.4

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 6. Скільки разів упродовж останніх 4-ох тижнів Ви спізнювалися на роботу або інші ранкові справи? | Напишіть кількість днів: _____ | 0-28 |
| 7. Скільки разів упродовж останніх 4-ох тижнів Ви мали проблеми з концентрацією уваги вдень? | <input type="checkbox"/> жодного разу <input type="checkbox"/> декілька разів <input type="checkbox"/> часто <input type="checkbox"/> майже весь час <input type="checkbox"/> завжди | 5 4 3 2 1 |
| 8. Скільки разів часто впродовж останніх 4-ох тижнів Ви мали проблеми з концентрацією уваги ввечері? | <input type="checkbox"/> жодного разу <input type="checkbox"/> декілька разів <input type="checkbox"/> часто <input type="checkbox"/> майже весь час <input type="checkbox"/> завжди | 5 4 3 2 1 |
| 9. Упродовж останніх 4-ох тижнів наскільки проблеми зі сном впливали на прийняття правильних рішень? | <input type="checkbox"/> жодного разу <input type="checkbox"/> декілька разів <input type="checkbox"/> часто <input type="checkbox"/> майже весь час <input type="checkbox"/> завжди | 5 4 3 2 1 |
| 10. Як часто впродовж останніх 4-ох тижнів Ви уникали подорожей, що тривали більше ніж 2 год.? | <input type="checkbox"/> жодного разу <input type="checkbox"/> декілька разів <input type="checkbox"/> часто <input type="checkbox"/> майже весь час <input type="checkbox"/> завжди | 5 4 3 2 1 |
| 11. Упродовж останніх 4-ох тижнів наскільки Ви були зацікавлені в сексуальній активності? | <input type="checkbox"/> жодного разу <input type="checkbox"/> декілька разів <input type="checkbox"/> часто <input type="checkbox"/> майже весь час <input type="checkbox"/> завжди | 5 4 3 2 1 |

Продовження таблиці 2.4

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 12. Наскільки синдром неспокійних ніг знижував вашу сексуальну активність упродовж останніх 4-ох тижнів? | <input type="checkbox"/> жодного разу <input type="checkbox"/> декілька разів <input type="checkbox"/> часто <input type="checkbox"/> майже весь час <input type="checkbox"/> завжди | 5 4 3 2 1 |
| 13. Як часто впродовж останніх 4-ох тижнів синдром неспокійних ніг заважав Вам здійснювати повсякденну діяльність (вдома, на роботі, у школі?) | <input type="checkbox"/> жодного разу <input type="checkbox"/> декілька разів <input type="checkbox"/> часто <input type="checkbox"/> майже весь час <input type="checkbox"/> завжди | 5 4 3 2 1 |
| 14. Ви працюєте? | <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні, через синдром неспокійних ніг | 1 2 3 |
| 15. Як часто впродовж останніх 4-ох тижнів синдром неспокійних ніг заважав Вам працювати повний день? | <input type="checkbox"/> жодного разу <input type="checkbox"/> декілька разів <input type="checkbox"/> часто <input type="checkbox"/> майже весь час <input type="checkbox"/> завжди | 5 4 3 2 1 |
| 16. Скільки днів упродовж останніх 4-ох тижнів СНН заважав Вам працювати стільки, скільки Ви хотіли? | Напишіть кількість днів: _____ | 0-28 |
| 17. Скільки годин на день Ви працювали впродовж останніх 4-ох тижнів? | Напишіть кількість годин на день: _____ | 0-24 |
| 18. Якщо через синдром неспокійних ніг Ви працюєте менше годин ніж хотіли б, то на скільки? | Напишіть кількість годин на день: _____ | 0-24 |

Шкала СНН-6 включає 6 самостійних оціночних шкал із використанням 11 категорій відповідей від «0» — немає симптомів до «10» — максимальна тяжкість. Якість сну оцінюється за 1 і 6-им питаннями, нічні симптоми СНН – за 2 і 3-і, денні симптоми СНН під час відпочинку – за 4-им, а під час активності – за 5-им питаннями відповідно. Чотири шкали оцінюють тяжкість СНН перед сном, у нічний час, у денний час у спокої і під час активної діяльності. Крім того, за двома шкалами оцінюють задоволення сном та денну втому/сонливість (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Шкала СНН-6

1. Наскільки Ви задоволені своїм сном упродовж останніх 7 ночей?

| | | | | | | | | | | |
|----------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------------------|
| Повністю задоволений | | | | | | | | | | Повністю незадоволений |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

Наскільки важкими були симптоми Вашої хвороби в наступних ситуаціях упродовж останніх 7 днів?

2. При засинанні?

| | | | | | | | | | | |
|-------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------|
| Не було симптомів | | | | | | | | | | Дуже важкими |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

3. Вночі?

| | | | | | | | | | | |
|-------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------|
| Не було симптомів | | | | | | | | | | Дуже важкими |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

4. Упродовж дня під час відпочинку (сидінні, лежанні)?

| | | | | | | | | | | |
|-------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------|
| Не було симптомів | | | | | | | | | | Дуже важкими |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

Продовження таблиці 2.5

5. Упродовж дня, під час активності (заняття на роботі, домашні заняття, ходьба)?

| | | | | | | | | | | |
|-------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------|
| Не було симптомів | | | | | | | | | | Дуже важкими |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

6. Наскільки змученими і/ або сонливими Ви почувалися вдень (за останні 7 днів)?

| | | | | | | | | | | |
|-------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------|
| Не було симптомів | | | | | | | | | | Дуже важкими |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

Шкала Epworth дозволяє оцінити ступінь денної сонливості, яка виникає у хворих з СНН через порушення сну. Результат від 1-го до 5-ти балів характеризує нормальний сон і відсутність денної сонливості, 6-8 балів відповідає помірній сонливості і 9-24 бали – аномальній (патологічній) сонливості (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Шкала сонливості Epworth

Наскільки ймовірним є те, що Ви можете задрімати чи заснути в ситуаціях, описаних нижче, у порівнянні з відчуттям звичайної втоми?

0 – ніколи би не заснув/задрімав

1 – невелика ймовірність заснути/задрімати

2 – ймовірно засну/задрімаю

3 – велика ймовірність заснути/задрімати

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| Коли сиджу і читаю | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Коли дивлюся телевізор | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Коли сиджу і не проводжу ніяких активних дій (н-д в театрі, на зборах) | 0 | 1 | 2 | 3 |

Продовження таблиці 2.6

| | | | | |
|------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| Коли їду в машині як пасажир протягом 1 години без зупинки | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Коли лежу вдень і відпочиваю | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Коли сиджу і з кимось розмовляю | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Коли спокійно сиджу після обіду | 0 | 1 | 2 | 3 |
| У машині, якщо вона на декілька хвилин зупинилася | 0 | 1 | 2 | 3 |

2.2.2. Електрофізіологічні методи дослідження*Імобілізаційний тест*

ІТ проводили з використанням системи реєстрації електроміограми (ЕМГ) за допомогою електронейроміографа Нейро-ЭМТ Мікро. Цей тест проводився ввечері (при появі симптомів СНН) упродовж однієї години після іммобілізації хворому, що лежав на кушетці і якомога менше рухався. Система реєстрації ЕМГ складалася з електродів, що відводять потенціали м'яза, посилювача цих сигналів і реєструючого пристрою. При реєстрації ЕМГ використовували біполярне відведення поверхневими електродами. Їх фіксували на шкірі над ділянкою рухової точки м'яза (*m. extensor digitorum brevis*). На шкіру досліджуваного над гомілково-ступневим суглобом накладали електрод заземлення. Різниця потенціалів від електродів подавалася на вхід посилювача напруги. Верхня смуга пропускання посилювача становила 10000 Гц, нижня – 2-10 Гц. Швидкість розгортки запису складала 2 мс/см. Великий розмір і віддаленість від м'язової тканини поверхневих електродів дозволяла реєструвати сумарну активність м'язів, тобто інтерференцію потенціалів дії багатьох м'язових волокон. ПРК, згідно з критеріями Колмана [77, 78] для діагностики ПРК під час неспання при проведенні ІТ, вважалася серія (4) або більше повторних рухів ногою тривалістю від 0,5 до 10 сек. при міжруховому інтервалі в діапазоні 4-90 сек. При наявності від 10 до 20 ПРК за годину хворому

діагностувалася легка форма СНН, 20-50 ПРК – помірна; >50 ПРК – важка форма СНН [173]. За допомогою ІТ визначали індекс рухів (ІР) – кількість ПРК протягом однієї години проведення обстеження; індекс рухів протягом перших 30 хвилин обстеження (ІРП 30); індекс рухів протягом останніх 30 хвилин обстеження (ІРО 30) та середній інтервал між рухами в сек. (СІР).

Даний метод обстеження удосконалено шляхом проведення турно-амплітудного аналізу інтерференційної поверхневої ЕМГ, який заснований на співвідношенні кількості поворотів (турнів) інтерференції ЕМГ до середньої амплітуди інтерференційної кривої, точки залежності яких на графіку утворюють турно-амплітудну «хмару», що може змінювати величину залежно від кількості рухів кінцівками та зміщуватися на заданій площині залежно від патології, а саме: при ураженні мотонейронів група точок «хмари» зміститься в сторону більшої амплітуди і меншої частоти (верхній лівий кут графіка); при первинному м'язовому ураженні точки змістяться в сторону високих частот, але низької амплітуди (нижній правий кут). У нормі точки розташовуються в лівому сегменті графіка, ближче до нижнього кута. Кожна точка турно-амплітудної «хмари» відповідала рухові кінцівкою за певний проміжок часу (3,5 сек.).

Поля графіку турно-амплітудного аналізу було пронумеровано, починаючи з нижнього кута зліва направо таким чином: 1 – розташовувалося в межах амплітуди 0-500 мкВ і частоти 0-500 турнів; 2 – в межах амплітуди 0-500 мкВ і частоти 500-1000 турнів; 3 – в межах амплітуди 0-500 мкВ і частоти 1000-1250 турнів; 4 – в межах амплітуди 500-1000 мкВ і частоти 0-500 турнів; 5 – в межах амплітуди 500-1000 мкВ і частоти 500-1000 турнів; 6 – в межах амплітуди 500-1000 мкВ і частоти 1000-1250 турнів; 7 – в межах амплітуди 1000-1500 мкВ і частоти 0-500 турнів; 8 – в межах амплітуди 1000-1500 мкВ і частоти 500-1000 турнів; 9 – в межах амплітуди 1000-1500 мкВ і частоти 1000-1250 турнів; 10 – в межах амплітуди 1500-2000 мкВ і частоти 0-500 турнів; 11 – в межах амплітуди 1500-2000 мкВ і частоти 500-1000 турнів; 12 – в межах амплітуди 1500-2000 мкВ і частоти 1000-1250 турнів; 13 – в межах амплітуди 2000-2500 мкВ і частоти 0-500 турнів; 14 – в межах амплітуди

2000-2500 мкВ і частоти 500-1000 турнів; 15 – в межах амплітуди 2000-2500 мкВ і частоти 1000-1250 турнів.

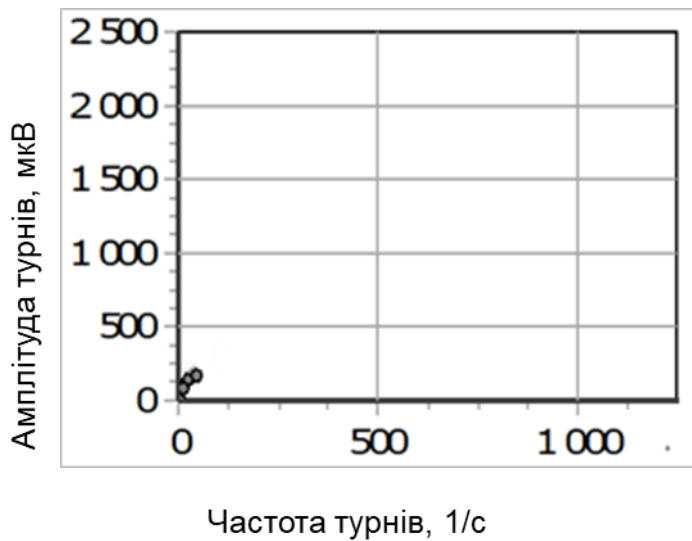


Рис.2.9. Турно-амплітудний аналіз практично здорової особи Н., 39 років.

Актиграфія

Це обстеження проводилося за допомогою гомілкового акселерометра eZ430-Chronos [23, 27]. Прилад приєднувався на гомілку пацієнта (якщо хворий не вказував, яка нога турбує більше, встановлювали на домінуючу праву) і покривався манжеткою для запобігання пошкодженням під час сну. Монітор приладу містить п'єзоелектричний датчик для запису фізичного руху. Сигнал прискорення, вироблений рухом тіла, відбирається 10 разів за секунду і в цифровому значенні інтегрується для вимірювання рухової активності. Ця активність перетворюється в числові дані, накопичується для кожного періоду часу і зберігається в пам'яті приладу. Дані, що містяться у пам'яті приладу, можна було зчитати у вигляді графіка руху впродовж певних часових відрізків (якісні зміни – рис. 2.10) або експортувати в таблицю Microsoft Excel, де «0» означає відсутність рухової активності, а цифрове значення, відмінне від «0», вказує на наявність руху в певний період. Такий спосіб є більш зручним для підрахунку кількості рухів кінцівками. Незважаючи на те що прилад сприймає рух кожні 6 мс, інтервал запису (відображення на графіку чи в таблиці) становить 2 сек., оскільки рухи,

zareєстровані на різних осях за цей час, вважаються одним руховим актом. Відповідно до критеріїв Колмана, ПРК під час сну (ПРКС) вважалися серією рухів тривалістю від 0,5 до 5 сек. при міжруховому інтервалі в діапазоні 4-90 сек. [77, 78]. За допомогою цього методу визначали кількість ПРКС за однаковий інтервал часу в усіх хворих і контрольній групі та індекс ПРКС (І ПРКС), який розраховували відношенням загальної кількості рухів під час сну до загального часу сну [225]. За даними Американської асоціації розладів сну (American Sleep Disorders Association 1993), індекс ПРКС більший від 5-ти, вважається патологічним [141].

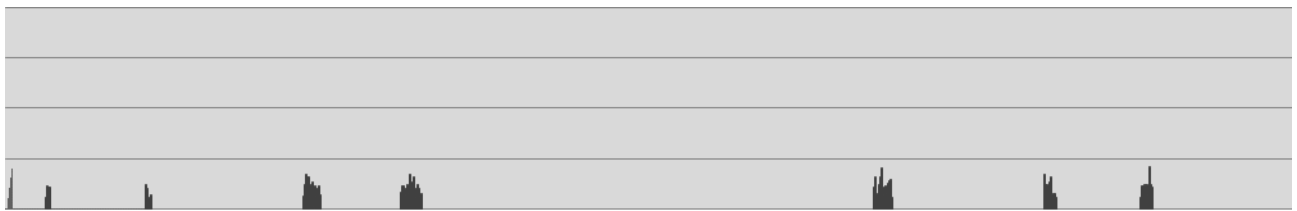


Рис. 2.10. Актиграфія практично здорової особи П., 46 років.

2.2.3. Статистичний аналіз результатів

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням пакету статистичного аналізу даних Statistica 6.0 (Statsoft, США) та MS Excel 2010. Оскільки отримані кількісні дані при перевірці W-тестом Шапіро-Уїлка мали відмінний від нормального тип розподілу, для їх обробки та оцінки достовірності використали методи непараметричної статистики. Обчислювали критерії χ^2 (Chi-Squar) та точний критерій Фішера для порівняння номінальних характеристик у двох сукупностях, ранговий критерій Манна-Уїтні для порівняння характеристик у двох незалежних групах, критерій Вілкоксона для порівняння характеристик у двох залежних групах (до та після лікування) та критерій Краскала-Уоліса для порівняння характеристики в усіх підгрупах загалом. Результати наводили у вигляді медіани (Me) і міжквартильного інтервалу [Q25%; Q75%]. Наявність

кореляційного зв'язку оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена.

2.3. Контрольна група

Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб (ПЗО) віком 38-57 років (середній вік – 47 [43; 52] років) без проявів ЦД і СНН. Серед них було 13 (52%) чоловіків і 12 (48%) жінок.

У 3 (12%) осіб було діагностовано артеріальну гіпертензію, 4 (16%) жінки хворіли на хронічний холецистит. Обстеження їм проводилися за підписаною інформаційною згодою.

Для порівняння клінічних особливостей СНН було опитано 15 хворих з ідіопатичним СНН (середній вік – 44 [39; 48] роки). Серед них було 9 (60%) жінок і 6 (40%) чоловіків.

2.4. Лікування хворих із діабетичною поліневропатією

211 хворих з ДПН отримували стандартне лікування, яке згідно з наказами 1) Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу» та 2) Міністерства охорони здоров'я від 29.12.2014 №1021 «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет 1 типу в молодих людей та дорослих» [19, 36] включає корекцію глікемії, дисліпидемії, α -ліпоєву кислоту та бенфотіамін. Схема лікування включала цукорзнижуючі препарати, призначені ендокринологом; Аторвакор (ПАТ «Фармак») в дозі 20-40 мг по 1 таблетці один раз на добу під контролем ліпідограми; Діаліпон турбо (ПАТ «Фармак») 1,2% 50,0 мл доведено краплинно впродовж 10 днів, з 11-го по 30-й день – перорально в дозі 300 мг по 1 капсулі двічі на добу; Вітаксон (ПАТ «Фармак») 2,0 мл дом'язово впродовж 10 днів, з 11-го по 30-й день – перорально по 1 таблетці

двічі на добу та Габантин (ТОВ «Фарма Старт») в дозі 300 мг по 1 таблетці двічі на добу з поступовою титрацією на 300 мг що 3 дні і досягали максимуму (2,4 г на добу) залежно від віку хворих, індивідуальної реакції на препарат та появи ефекту впродовж 21 дня.

2.5. Групи лікування хворих із синдромом неспокійних на фоні діабетичної поліневропатії

Хворі, які не відчували покращення від проведеного стандартного лікування, включаючи препарати для зняття нейропатичного болю, і яким було встановлено діагноз СНН, використовуючи таблицю випадкових чисел, були розподілені на три групи відповідно використаних схем лікування (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Рандомізація хворих з діабетичною поліневропатією та синдромом неспокійних ніг на групи за способом лікування

| Група | Кількість хворих | Спосіб лікування |
|-------|------------------|--------------------|
| I | 31 | Праміпекс |
| II | 31 | Соннат |
| III | 30 | Праміпекс + Соннат |

I група (31 хворий) отримували праміпексол – Праміпекс (ТОВ «Фарма Старт») в дозі 0,125 мг за 2-3 години до сну з подальшою титрацією на 0,125 мг кожні 5 днів з досягненням максимальної дози – 0,75 мг впродовж 30 днів. II група (31 хворий) отримували зопіклон – Соннат (корпорація «Arterium») в дозі 7,5 мг по 1 таблетці перед сном упродовж 30 днів. 30 хворих III групи отримували праміпексол і зопіклон.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ НЕСПОКІЙНИХ НІГ У ХВОРИХ ІЗ ДІАБЕТИЧНОЮ ПОЛІНЕВРОПАТІЄЮ

3.1. Клінічна характеристика хворих із діабетичною поліневропатією, спільні і відмінні ознаки з синдромом неспокійних ніг

Обстежено 211 хворих на ЦД 1 і 2 типів, ускладнений ДПН. Серед них виявлено 115 (54,5%) хворих з ІА стадією, 36 (17,1%) хворих з ІБ та 60 (28,4%) пацієнтів з ІІІ стадією ДПН.

Вираженість клінічних симптомів залежала від стадії ДПН. Як видно з таблиці 3.1, неприємні відчуття в ногах у вигляді поколювання, «повзання мурашок», свербіння, стягування, затерпання однаково турбували хворих з ІА та ІІІ стадією ДПН ($p>0,05$), проте слід відзначити вірогідну різницю між симптомами пацієнтів із ІБ та ІА та ІБ і ІІІ стадіями ДПН ($p<0,05$), оскільки у хворих з ІБ стадією ДПН вираженість таких симптомів була меншою і спостерігалася у 23 (63,9%) пацієнтів. Хоча біль є одним із найчастіших скарг хворих із ДПН, констатуємо вірогідну різницю за критерієм χ^2 та точним критерієм Фішера між цим симптомом у різних групах пацієнтів з ДПН ($p<0,05$). Зокрема, не було суттєвої різниці за цією скаргою між хворими з ДПН ІА та ІБ стадій ($p>0,05$) та спостерігалася вірогідна відмінність між ДПН ІА і ДПН ІІІ стадії та ДПН ІБ та ДПН ІІІ стадії ($p<0,05$) через наявність безбольових форм ДПН. Мерзлякуватість стоп спостерігалася однаково у хворих з ДПН незалежно від стадії ($p>0,05$). Не помічено суттєвої різниці у появі судом литкових м'язів у хворих з ІБ і ІІІ стадіями ДПН ($p>0,05$), проте виявлено відмінність за цим симптомом між хворими з ДПН ІА і ІБ стадії та ІА і ІІІ стадії ДПН ($p<0,05$). Слабість у ногах (зменшення сили розгиначів стопи більше, ніж 50% від норми) та утруднення при ходьбі не зафіксовано у хворих з ДПН ІА стадії, однак виявлено вірогідну різницю за цими симптомами між показниками хворих із ІА і ІБ, ІА і ІІІ та ІБ і ІІІ стадіями ДПН ($p<0,05$).

Таблиця 3.1

Клінічні ознаки хворих з діабетичною поліневропатією залежно від стадії

| Скарги хворих | ДПН ІА стадії n=115 | ДПН ІБ стадії n=36 | ДПН ІІІ стадії n=60 | chisq_p | fisher_p |
|---------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------|-------------|
| Біль у нижніх кінцівках | 114 ○ | 36 ○ | 29 | 1.39197E-19 | 4.43247E-19 |
| Неприємні відчуття в ногах | 115** | 23 | 60** | 2.37974E-15 | 1.27697E-11 |
| Мерзлякуватість стоп | 88 | 29 | 49 | 6.99871E-01 | 7.41733E-01 |
| Судоми литкових м'язів | 86** | 21 | 40* | 1.44563E-01 | 1.49276E-01 |
| Слабість у ногах, більше стопах | 0 | 36*/○ | 53* | 4.86824E-41 | 3.73376E-53 |
| Затруднення при ходьбі | 0 | 30*/○ | 56* | 1.08625E-38 | 4.02748E-49 |
| Наявність трофічних виразок стоп в анамнезі | 0 | 0 | 60*/** | 1.52031E-46 | 3.21499E-54 |
| Ампутації пальців в анамнезі | 0 | 0 | 28*/** | 2.27574E-18 | 2.71410E-18 |
| Порушення сну | 82 | 32* | 55* | 2.07090E-03 | 1.67248E-03 |
| Надмірна рухливість ніг | 91 | 28 | 52*/** | 4.15048E-01 | 4.21146E-01 |

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з ДПН ІА стадії, $p < 0,05$;** – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з ДПН ІБ стадії, $p < 0,05$;

○ – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з ДПН III стадії, $p < 0,05$.

Наявність трофічних виразок стоп та ампутацій пальців в анамнезі спостерігалася лише у пацієнтів з ДПН III стадії. Тому констатуємо суттєву різницю між цими скаргами у хворих з ДПН IIА і ДПН III стадії та ДПН IIБ та ДПН III стадії ($p < 0,05$). Виявлено вірогідну різницю за критерієм χ^2 та точним критерієм Фішера щодо порушення сну у хворих з різними стадіями ДПН. Відмінність за цією скаргою спостерігалася між хворими з ДПН IIА і ДПН IIБ та пацієнтами з ДПН IIА і ДПН III стадії ($p < 0,05$). Не було суттєвої різниці відносно надмірної рухової активності між показниками хворих із ДПН IIА і IIБ стадії ($p > 0,05$), проте відзначалася статистично вірогідна відмінність за цим симптомом між хворими з ДПН IIА і III стадії та хворими з ДПН IIБ і III стадії ($p < 0,05$).

При неврологічному огляді хворих з ДПН виявлено, що з боку черепно-мозкових нервів у 25 (11,9%) пацієнтів спостерігалось зниження конвергенції і акомодації, у 48 (22,8%) хворих відмічалися знижені фотореакції, у 13 (6,2%) пацієнтів наявна асиметрія носогубних складок та у 15 (7,1%) хворих виявлено девіацію язика в ту чи іншу сторону. Легка сухожилкова анізорефлексія з верхніх кінцівок зустрічалася у 3 (1,4%) пацієнтів. Зниження колінних рефлексів виявлено у 200 (94,8%) хворих з ДПН. Випадіння колінних рефлексів відмічено у 84 (39,8%) пацієнтів, у яких тривалість ЦД була понад 10 років. У всіх хворих спостерігалось випадіння ахілових рефлексів. Зниження сили розгиначів стопи і, як наслідок, легкі дистальні парези діагностовано у 89 (42,2%) хворих з IIА і III стадіями ДПН. Гіпотонію м'язів гомілок констатовано у 112 (53,1%) пацієнтів. Найчастіше виявлялися розлади чутливості в дистальних відділах нижніх кінцівок за типом «шкарпеток», зокрема, зниження температурної чутливості значилося у 204 (96,7%) хворих, больової – у 199 (94,3%) хворих, тактильної – у 125 (59,2%) пацієнтів. Вібраційна чутливість страждала у 145 (68,7%) хворих. Суглобово-м'язове відчуття у порівнянні з іншими видами чутливості змінювалося рідше, його порушення виявлено у 33 (15,6%) хворих. Гіпестезія больової і температурної чутливостей на верхніх кінцівках (дистальні відділи) спостерігалася в 11 (5,2%) пацієнтів, які мали III стадію ДПН. Вегетативні розлади, такі як стоншення шкіри,

гіперкератоз, ангідроз, гіпотрихоз, набряклість стоп, спостерігалися у 177 (83,9%) хворих (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Результати неврологічного обстеження хворих з діабетичною
поліневропатією**

| Об'єктивні ознаки у хворих (неврологічного статусу) | Хворі з ДПН n=211 | |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|-------|
| | абс. | % |
| Гіпестезія поверхневої чутливості (дистальні відділи ніг): | | |
| температурної | 204 | 96,68 |
| больової | 199 | 94,31 |
| тактильної | 125 | 59,24 |
| Гіпестезія глибокої чутливості: (нижні кінцівки): | | |
| вібраційної | 145 | 68,72 |
| суглобово-м'язового відчуття | 33 | 15,64 |
| Гіпестезія поверхневої чутливості (верхні кінцівки) | 11 | 5,21 |
| Сухожилкова анізорефлексія з верхніх кінцівок | 3 | 1,42 |
| Гіпорефлексія колінних рефлексів | 200 | 94,79 |
| Арефлексія колінних рефлексів | 84 | 39,81 |
| Арефлексія ахілових рефлексів | 211 | 100 |
| Гіпотонія м'язів гомілок | 112 | 53,08 |
| Зниження сили розгиначів стопи | 89 | 42,18 |
| Вегетативні розлади | 177 | 83,89 |
| Трофічні порушення | 59 | 27,96 |

При детальнішому опитуванні пацієнтів з'ясовано, що більшість хворих скаржилися на неспокій у ногах та бажання, а інколи навіть необхідність рухати ними через відчуття, які хворим деколи важко було пояснити. Дехто описував їх як поколювання, свербіння, витягування, скручування, «повзання мурашок», затерпання. Інколи вказували просто на дискомфорт в кінцівках, описували ці відчуття, як судоми литкових м'язів, що сприяло помилковій діагностиці захворювання і спонукало їх звертатися до судинних хірургів чи інших спеціалістів. Деякі хворі вказували, що неприємні відчуття локалізуються десь «глибоко в кістках», а не на поверхні шкіри. Зазвичай ці відчуття були білатеральними. Деякі пацієнти пов'язували ці відчуття з болями в ногах. Слід зауважити, що 46 (21,8%) хворих вказували на те, що відчували описані симптоми ще задовго до виявлення ЦД і ДПН, в окремих випадках у хворих з ЦД 2 типу ці симптоми виникали ще в молодому віці. Та, незважаючи на діагностування ЦД набагато пізніше за появу вищеописаних симптомів (інтервал досягав і 7-10 років), лікарі все одно пов'язували неспокій в ногах з ДПН. Зі слів хворих, інколи бажання рухати ногами вдавалося контролювати, особливо, якщо в цьому була необхідність (перебування у громадських місцях, транспорті), проте утримання від рухів значно збільшувало дискомфорт у ногах, що посилювало емоційну нестійкість. Багато хворих описували скарги як «тривожні відчуття в ногах», які спочатку можна було сприйняти як складову генералізованого тривожного розладу. У 2 (0,9%) пацієнтів симптоми поширювалися і на верхні кінцівки. Вищеописані симптоми переважно виникали під час відпочинку або перед сном. Відпочинок включав рухову іммобілізацію (сидіння, лежання) та когнітивну чи емоційну неактивність. Зокрема, хворі вказували, що при перегляді телепередач у лежачому чи сидячому положенні симптоми посилювалися, а виконання розумової роботи за комп'ютером чи читання книги в такому ж положенні зменшувало симптоми або відтягувало їх появу. Тобто для виникнення симптомів були необхідні руховий спокій та зниження розумової активності. Швидкість появи симптомів залежала від тривалості відпочинку та іммобілізації. 14 (6,6%) хворих вказувало на появу симптомів практично одночасно з початком іммобілізації, а довший відпочинок

сприяв бурхливішій клінічній картині захворювання. У 46 (21,8%) хворих неспокій у ногах з'являвся через 30-45 хвилин після іммобілізації. Решту пацієнтів не могли чітко вказати час появи симптомів захворювання в залежності від відпочинку. Зі слів хворих, рухи кінцівками, що виникали компенсаторно як наслідок дискомфорту в ногах, частково полегшували неприємні відчуття в них. Для кожного пацієнта рухова активність була різною, але переважно всі обирали розтирання, ходьбу, згинання-розгинання, витягування та масаж кінцівок. 162 (76,8%) хворих вказували, що вибір характеру рухів був неконтрольованим і рухи виникали мимовільно. У деяких пацієнтів рухова активність значно полегшувала симптоми захворювання, проте покращення тривало тільки під час рухів, і як тільки хворі лягали відпочивати, дискомфорт у ногах знову повертався. 25 (11,9%) хворих зауважували, що ходьба, розтирання, зміна положення кінцівок практично не зменшували неприємні відчуття і неспокій у ногах. 115 (54,5%) пацієнтів вказували на полегшення симптомів при зміні температури кінцівок з використанням контрастних (гарячих-холодних) ванн для ніг. У деяких хворих інтенсивність неприємних відчуттів у кінцівках зменшувала розумова діяльність, проте це не сприяло кращому засинанню.

173 (82,0%) хворих скаржилися на утруднене засинання через вечірній неспокій в ногах у зв'язку з циркадним характером захворювання. Вимушена рухова діяльність (ходьба, масаж кінцівок) ще більше відтягували час засинання. Іноді хворі зауважували, що не розуміли, чому не можуть заснути, і вважали неспокій у ногах складовою загального дискомфорту і тривожності через побутові умови, такі як шум у кімнаті, зміна температури повітря, освітлення, неправильне положення в ліжку. Усуваючи всі ці чинники, вони однак не відчували покращення.

91 (43,1%) хворого з ДПН турбували рухи кінцівок уві сні. Інколи про ці симптоми пацієнти дізнавалися зі слів родичів, оскільки такі рухи не завжди призводили до нічних пробуджень. Деякі пацієнти повідомляли, що інколи зранку не розуміли, чому постільна білизна чи ковдра «зім'яті і перекидані». Часті пробудження вночі турбували 96 (45,5%) хворих, і кількість їх збільшувалася з прогресуванням захворювання. Майже всі хворі зауважували, що на початку

захворювання симптоми виникали переважно перед сном, проте з часом з'являлися не тільки утруднене засинання, а й часті нічні пробудження. Недостатній сон вночі призводив до денної сонливості, що турбувала 114 (54,0%) хворих з ДПН. Зі слів хворих, порушення якості сну, денна сонливість негативно відображалися на повсякденній діяльності як фізичній, так і розумовій, що, відповідно, значно погіршувало якість їх життя.

Незважаючи на те що у деяких хворих руховий компонент скарг виступав на перший план, такі симптоми у них оцінювалися як складові синдрому ДПН.

Згідно зі стандартами надання допомоги хворим з ДПН, усім пацієнтам з вищеописаними скаргами призначали габапентин, починаючи з 300 мг двічі на добу з поступовою титрацією на 300 мг кожних 3 дні і досягали 2,4 г на добу залежно від віку хворих та індивідуальної реакції на препарат. Частина хворих (18,5%) при досягненні дози 1,5-1,8 г на добу скаржилися на виражену загальну слабкість, сонливість, головокружіння, у зв'язку з чим дозу габапентину їм не збільшували. 32 (15,0%) хворих вказували на зменшення неприємних відчуттів у ногах ще на першому тижні лікування габапентином при застосуванні мінімальних доз препарату.

Незважаючи на проведенне лікування, тільки 56 (26,5%) хворих вказували на відсутність болів, неприємних відчуттів, неспокою, а відповідно і надмірної рухливості в ногах, 63 (29,9%) пацієнти відзначали незначне покращення при застосуванні габапентину, решта – 92 (43,6%) пацієнти – не спостерігали позитивного ефекту від лікування. Враховуючи схожість симптомів ДПН і СНН та можливість маскування однієї патології під іншу, у цих пацієнтів було запідозрено СНН. Використовуючи основні діагностичні критерії, запропоновані міжнародною дослідницькою групою з вивчення СНН, діагноз СНН у цих хворих підтверджено.

Як показали результати наших досліджень, клінічна картина СНН різноманітна і має багато спільних симптомів із ДПН (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Порівняльна оцінка скарг хворих з діабетичною поліневропатією та синдромом неспокійних ніг

| Скарги хворих | ДПН n=119 | СНН на фоні ДПН n=92 | Ідіопа тичний СНН n=15 | chisq_p | fisher_p |
|-----------------------------------|--------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------|-------------|
| Парестезії нижніх кінцівок | 119 | 92 | 15 | | 1.00000E+00 |
| Болі в ногах | 104 | 75 | 13 | 7.906555E-01 | 6.50732E-01 |
| Утруднене засинання | 91 | 92* | 15* | 1.65697E-06 | 2.92199E-08 |
| Часті нічні пробудження | 22 | 74* | 13* | 1.13024E-18 | 6.75659E-20 |
| Недостатній сон | 90 | 86* | 14* | 1.07676E-03 | 6.21376E-04 |
| Надмірна рухова активність | 79 | 92* | 15* | 3.32018E-07 | 3.08596E-09 |
| Судоми литкових м'язів | 94** | 41 | 8 | 5.13842E-07 | 3.10207E-07 |
| Рухи кінцівками уві сні | 8 | 83* | 14* | 3.39809E-33 | 2.78090E-38 |
| Необхідність у ходьбі вночі | 4 | 55* | 10 | 5.55174E-19 | 4.71003E-21 |
| Поява скарг при тривалому сидінні | 58 | 48 | 9 | 8.98751E-01 | 7.13841E-01 |
| Сонливість вдень | 41 | 73* | 12* | 2.16099E-10 | 6.86412E-11 |

Примітка:

*— вірогідна різниця в порівнянні з хворими з ДПН, $p < 0,05$;

**— вірогідна різниця в порівнянні з хворими з СНН на фоні ДПН, $p < 0,05$.

Визначили, що СНН та ДПН поєднують такі симптоми: парестезії нижніх кінцівок, що спостерігаються в усіх хворих з ДПН, СНН на фоні ДПН та ідіопатичним СНН ($p > 0,05$); болі в ногах, які турбували 87,4% хворих з ДПН, 81,5% пацієнтів з СНН на фоні ДПН та 86,7% хворих з ідіопатичним СНН ($p > 0,05$); поява скарг при тривалому сидінні, що відзначалися в 48,7% хворих з ДПН, у 52,2% пацієнтів з СНН на фоні ДПН та у 60% хворих з ідіопатичним СНН ($p > 0,05$); а те,

що у хворих з СНН на фоні ДПН та ідіопатичним СНН переважали рухи кінцівками уві сні (90,2% хворих з СНН на фоні ДПН, 93,3% хворих з ідіопатичним СНН проти 6,7% хворих з ДПН без СНН) ($p<0,05$), необхідність у ходьбі вночі (59,8% хворих з СНН на фоні ДПН, 66,7% хворих з ідіопатичним СНН проти 3,4% хворих з ДПН) ($p<0,05$), часті нічні пробудження (80,4% хворих з СНН на фоні ДПН, 86,7% хворих з ідіопатичним СНН проти 18,5% хворих з ДПН) ($p<0,05$), сонливість вдень (79,3% хворих з СНН на фоні ДПН, 80% хворих з ідіопатичним СНН проти 34,5% хворих з ДПН) ($p<0,05$) дає можливість диференціювати ці патології. Виявлено статистично вірогідну різницю при порівнянні симптомів хворих із ДПН та СНН на фоні ДПН за надмірною руховою активністю як основним симптомом СНН ($p<0,05$). Проте такі скарги траплялися і в 66,4% хворих з ДПН, тому цей симптом не можна вважати патогномонічним тільки для СНН. Не зафіксовано вірогідної різниці при порівнянні клінічних симптомів хворих із СНН на фоні ДПН та ідіопатичним СНН ($p>0,05$).

Вираженість симптомів СНН у хворих з ДПН залежала від ступеня важкості захворювання (табл. 3.4). За Міжнародною шкалою СНН, у 9 (9,8%) хворих мав місце легкий ступінь СНН, у 69 (75,0%) хворих – помірний, у 12 (13,0%) пацієнтів діагностовано важкий і у 2 (2,2%) хворих спостерігався дуже важкий ступінь СНН.

У всіх хворих з легким ступенем СНН домінували скарги на неприємні відчуття в нижніх кінцівках, надмірну рухову активність та утруднене засинання. У 3 (33,3%) хворих спостерігалися судоми литкових м'язів. Скарги на недостатній сон через утруднене засинання були наявні у 5 (55,6%) пацієнтів. Рухи кінцівками уві сні турбували 1 (11,1%) хворого, проте частих нічних пробуджень, потреби у ходьбі вночі та появи денних симптомів у даної когорти пацієнтів не було.

У більшості хворих переважав помірний ступінь СНН. На відміну від хворих з легким ступенем СНН у таких пацієнтів, окрім відомих скарг на неспокій у ногах, вимушену рухову активність, утруднене засинання, депривацію сну, почали з'являтися рухи кінцівками уві сні (68 (73,9%) хворих) та часті нічні пробудження через надмірні рухи (60 (65,2%) хворих). У 41 (44,6%) хворого виникла потреба у ходьбі вночі через виражений дискомфорт у ногах.

Таблиця 3.4

**Скарги хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної
поліневропатії залежно від ступеня важкості синдрому неспокійних ніг**

| Скарги хворих | ПЗО n=25 | Легкий ступінь СНН n=9 | Помірний ступінь СНН n=69 | Важкий ступінь СНН n=12 | Дуже важкий ступінь СНН n=2 | chisq_p | fisher_p |
|-----------------------------------------|-------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|------------|----------|
| Парестезії нижніх кінцівок | 0 | 9* | 69* | 12* | 2* | 2.3350E-24 | 4.86E-26 |
| Біль у ногах | 0 | 4 | 49*/** | 9*/** | 2* | 1.9871E-08 | 6.70E-11 |
| Утруднене засинання | 4 | 9 | 69* | 12* | 2* | 1.6985E-19 | 9.50E-19 |
| Часті нічні пробудження | 1 | 0 | 60*/** | 12*/**/○ | 2*/** | 3.0998E-16 | 5.77E-19 |
| Недостатній сон | 3 | 5 | 67*/** | 12*/** | 2* | 2.0934E-16 | 4.29E-17 |
| Надмірна рухова активність | 0 | 9 | 69* | 12* | 2* | 2.3350E-24 | 4.86E-26 |
| Судоми литкових м'язів | 2 | 3 | 27* | 10*/** | 1 | 4.0571E-04 | 7.94E-05 |
| Рухи кінцівками уві сні | 0 | 1 | 68*/** | 12*/** | 2*/** | 2.0331E-22 | 5.51E-27 |
| Ходьба вночі | 0 | 0 | 41*/** | 12*/** | 2*/** | 3.2638E-10 | 9.66E-14 |
| Поява скарг при тривалому сидінні | 0 | 0 | 34*/** | 12*/** | 2*/** | 2.8190E-09 | 3.43E-12 |
| Денна сонливість | 0 | 1 | 58*/** | 12*/** | 2*/** | 3.5651E-15 | 2.27E-18 |

Продовження таблиці 3.4

| | | | | | | | |
|----------------------------|---|---|---|---------|---------|------------|----------|
| Поява денних симптомів СНН | 0 | 0 | 0 | 9*/**/○ | 2*/**/○ | 9.8922E-19 | 8.66E-13 |
|----------------------------|---|---|---|---------|---------|------------|----------|

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з ПЗО, $p < 0,05$;

** – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з СНН легкого ступеня, $p < 0,05$;

○ – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з СНН помірного ступеня, $p < 0,05$.

Найбільш вираженою клінічна картина СНН спостерігалася в групах з важким та дуже важким ступенями СНН. Всіх турбували вищеописані прояви, проте патологія у цієї групи пацієнтів вже не носила циркадний характер, а симптоми почали з'являтися і в денний час, навіть зранку, що не є особливо характерним для СНН. Слід зауважити, що тривалість захворювання в цих пацієнтів була значно довшою (близько 10 років), ніж у хворих з легким і середнім ступенем СНН, що, ймовірно, і було причиною появи денних симптомів. Привертав увагу рівень тривожності цієї групи пацієнтів, адже через постійний руховий неспокій, поганий сон ці хворі практично не могли розслабитися і відпочивати.

Слід зауважити, що деякі з вищеописаних симптомів спостерігалися й у ПЗО, зокрема, утруднене засинання було наявне у 26,7% ПЗО; на сонливість вдень скаржилося 20,0%; у 13,3% ПЗО зафіксовано судоми литкових м'язів.

Як видно з таблиці 3.4, існує вірогідна різниця між наявністю вказаних симптомів у контрольній групі та у хворих залежно від ступеня СНН, а саме: пацієнти з легким ступенем СНН відрізнялися від ПЗО за наявністю болів та неприємних відчуттів у ногах, утрудненим засинанням та надмірною руховою активністю ($p < 0,05$); хворі з помірним, важким та дуже важким ступенями СНН суттєво відрізнялися від ПЗО за всіма вищеописаними скаргами ($p < 0,05$); у пацієнтів з помірним ступенем СНН частіше спостерігалися часті нічні пробудження, рухи кінцівками уві сні, потреба у ходьбі вночі у порівнянні з хворими з легким ступенем СНН ($p < 0,05$); хворі з помірним ступенем СНН мали

відмінність від хворих з важким і дуже важким ступенями СНН у відсутності денних симптомів захворювання ($p < 0,05$); симптоми важкого і дуже важкого ступенів СНН вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$).

Кореляційний аналіз показав суттєву статистично вірогідну кореляцію між наявністю рухів кінцівками уві сні (як одного з патогномонічних симптомів СНН) та віком хворих. Зокрема, виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = 0,63$; $p < 0,05$), тобто зі збільшенням віку хворих зростає кількість ПРКС (рис. 3.1).

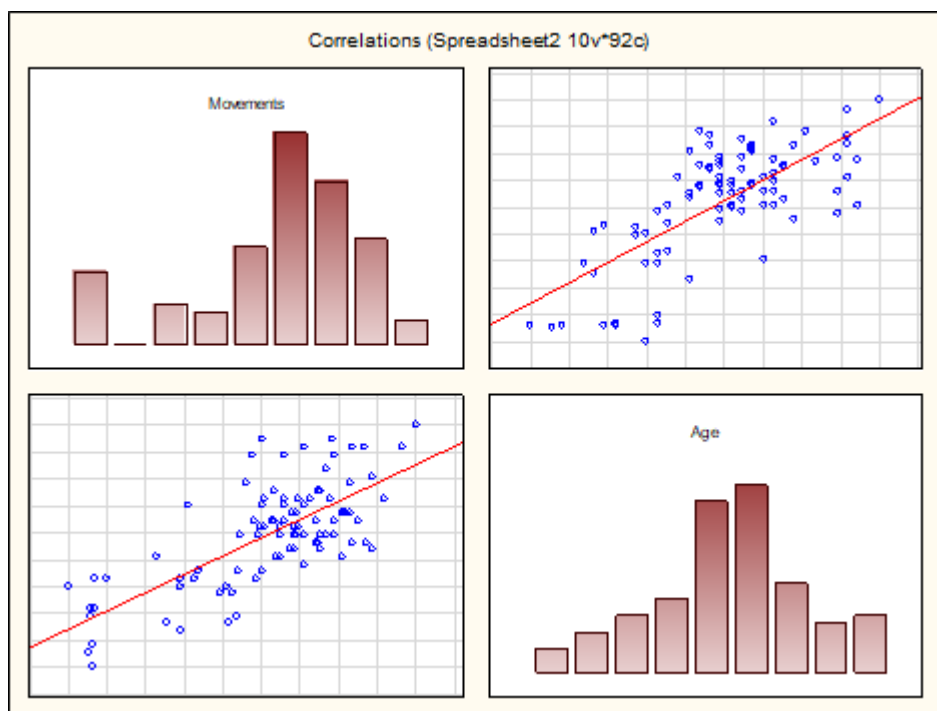


Рис. 3.1. Взаємозв'язок рухів кінцівками уві сні та віку хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена.

Виявлено слабкий кореляційний зв'язок між рухами кінцівками уві сні та типом ЦД ($r = 0,29$; $p < 0,05$) (рис. 3.2), що пояснюється невеликою кількістю хворих із ЦД 1 типу серед пацієнтів з СНН.

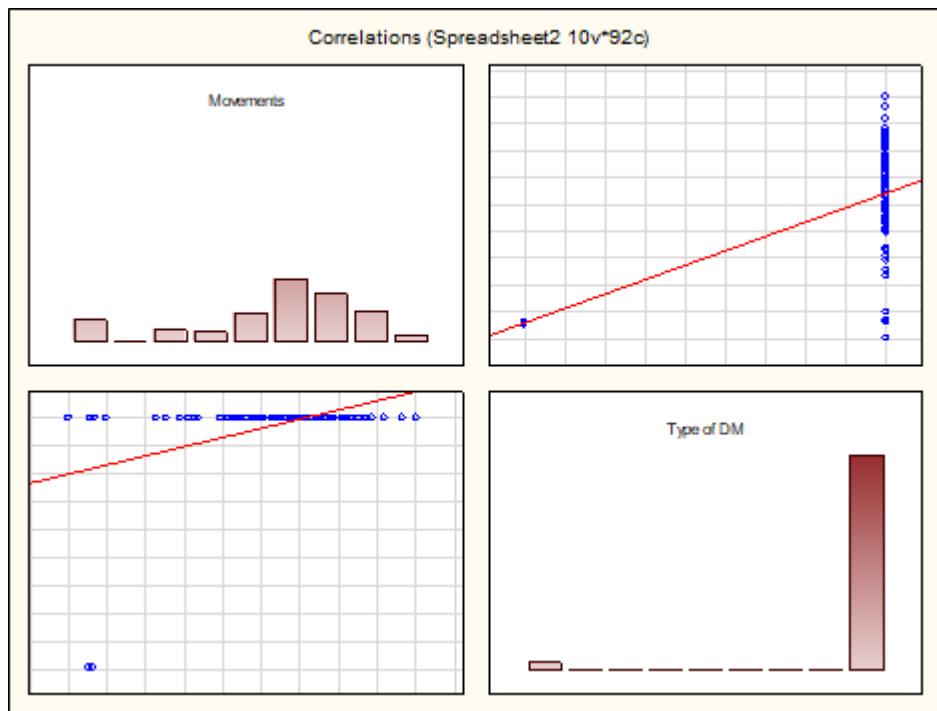


Рис. 3.2. Взаємозв'язок рухів кінцівками уві сні та типу цукрового діабету у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена.

Вивчаючи вплив ступеня компенсації ЦД на клінічні прояви СНН у хворих з СНН на фоні ДПН виявлено вірогідні кореляції ($p < 0,05$) між цими показниками. Зокрема констатуємо сильний кореляційний зв'язок між HbA1c та ПРКС ($r = 0,74$; $p < 0,05$) (рис. 3.3), який підтверджує, що із погіршенням компенсації ЦД збільшується кількість ПРКС.

Проведене дослідження підтверджує значимий зв'язок між СНН і ДПН. У результаті спостережень за хворими виявлено спільні симптоми із ДПН: неприємні відчуття у вигляді печії, повзання мурашок, поколювання, стягування, що можуть зникати під час рухів ногами; болі в ногах; надмірна рухливість у нижніх кінцівках, поява симптомів при тривалій іммобілізації, що можуть і часто маскують СНН та призводять до встановлення неправильного діагнозу. Проте виявлено симптоми, за якими можна чітко відрізнити обидві патології, такі як: рухи кінцівками уві сні, необхідність у ходьбі вночі, часті нічні пробудження та денна сонливість.

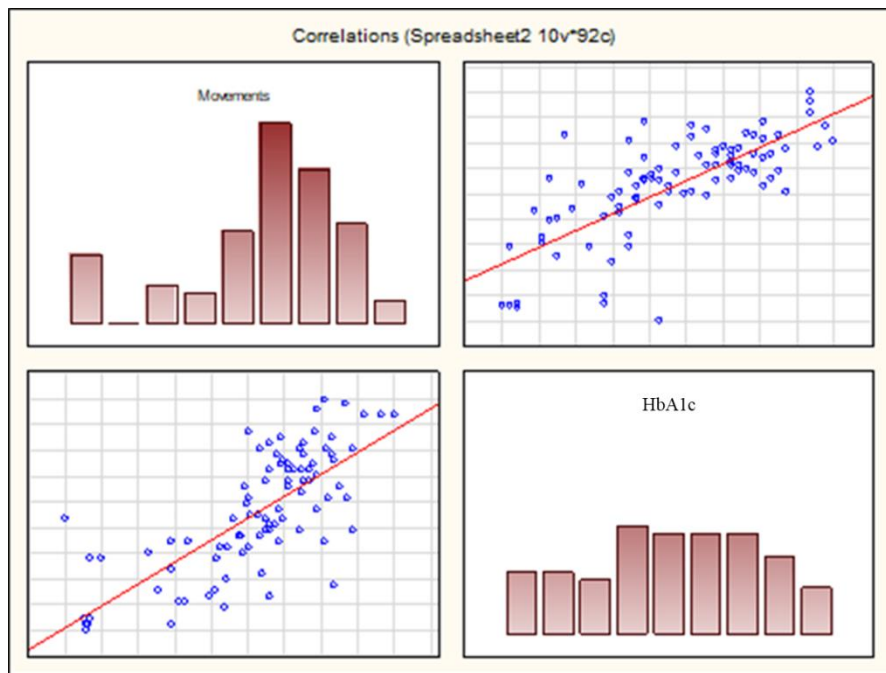


Рис. 3.2. Взаємозв'язок між рухами кінцівок уві сні та рівнем глікозильованого гемоглобіну у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена.

3.2. Результати діагностичних шкал у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії

При опитуванні хворих з СНН на фоні ДПН за опитувальником СНН-6 виявлено, що показники шкали були різними залежно від ступеня важкості СНН (табл. 3.5). У 9 хворих з легким ступенем СНН медіана задоволення сном становила 4 [3; 5,5] бали, що вірогідно відрізнялося від хворих з важким ($p < 0,05$) та дуже важким ($p < 0,05$) ступенями СНН, у яких медіана цього показника відповідала 7,5 [6; 8,5] та 9 [8; 9,5] балам відповідно. Оскільки симптоми СНН зазвичай проявляються ввечері, значення показника важкості симптомів перед сном змінювалося незалежно від ступеня важкості СНН. Відмічено вірогідну різницю за цим симптомом між хворими з легким (5 [4; 6,5]) та помірним (7 [5,5; 8]) ($p < 0,05$), важким (8 [7; 8,5]) ($p < 0,05$) і дуже важким 9,5 [9; 10]* ($p < 0,05$) ступенями СНН. Опитуючи хворих про симптоми хвороби вночі, виявили відмінність між хворими з легким ступенем СНН, у яких медіана показника дорівнювала 3,5 [2; 4,5] бала та

важким і дуже важким ступенями СНН, медіана яких становила 7,5 [6; 8] ($p < 0,05$) та 8,5 [8; 9,5] ($p < 0,05$) бала. Важкість симптомів СНН вдень у спокої турбувала більше хворих з важким і дуже важким ступенями СНН, тому виявлено вірогідну різницю за цим показником шкали між хворими з легким ступенем СНН (1 [0; 1,5] бал) у порівнянні з важким (6,5 [5; 7,5] бала) ($p < 0,05$) та дуже важким (8 [7; 9] балів) ($p < 0,05$) ступенями СНН та помірним ступенем СНН (2 [1,5; 3] бали) у порівнянні з важким ($p < 0,05$) та дуже важким ($p < 0,05$) ступенями СНН. Виявлено, що денна сонливість згідно з шкалою СНН-6 турбувала всіх хворих з СНН на фоні ДПН, проте у хворих з важким (7,5 [6; 8,5] бала) і дуже важким (9 [8; 9,5] балів) ступенями СНН ця скарга була більш вираженою, тому виявлено вірогідну різницю за цим показником між хворими з даними ступенями СНН у порівнянні з легким (2 [1; 3,5] бали) ($p < 0,05$) та помірним (5 [4; 5,5] балів) ($p < 0,05$) ступенями СНН.

При оцінці хворих з СНН на фоні ДПН за шкалою СНН-6 до лікування не виявлено вірогідної різниці за її показниками між III групами хворих. Так медіана важкості симптомів вдень у спокої у I групі становила 4 [2,5; 6,5] бали, що вірогідно не відрізнялося від показника II і III груп, медіана яких відповідала 5 [3; 6] балам ($p > 0,05$) та 4 [2; 6] балам ($p > 0,05$). При порівнянні хворих за важкістю симптомів удень під час активності виявлено, що всі групи були рівнозначними (медіана у I групі відповідала 1 [0,5; 2] балу, в II – 1 [1; 2] ($p > 0,05$) і в III – 1 [0; 2] балу ($p > 0,05$). Так само не виявлено вірогідної різниці між III групами хворих за важкістю симптомів СНН перед сном (медіана показника в I і II групах дорівнювала 7 [5,5; 8] балам, в III – 7 [5; 9] балам ($p > 0,05$). Середня величина важкості симптомів СНН вночі у хворих I групи становила 5 [4; 7] балів, у хворих II групи – 6 [5; 7] балів ($p > 0,05$), у хворих III групи – 6 [3; 8] балів ($p > 0,05$). За денною сонливістю хворі III груп теж були рівнозначними до початку лікування (медіана показника у I та II групах відповідала 5 [3,5; 6] балам, що вірогідно не відрізнялося від медіани у III групі, яка становила 5 [3; 7] балів ($p > 0,05$). Порівнюючи групи хворих за задоволенням сном, виявили, що медіани показника до лікування вірогідно не відрізнялися у III групах (у I та II групах медіана становила 6 [5; 8] балів, у III групі – 6,5 [4; 8] балів ($p > 0,05$)).

Таблиця 3.5

Показники шкали СНН-6 у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії, Me [Q 25 %; Q 75 %]

| Показники шкали СНН-6 | Легкий ступінь СНН, n=9 | Помірний ступінь СНН, n=69 | Важкий ступінь СНН, n=12 | Дуже важкий ступінь СНН, n=2 | p-value |
|-------------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------|
| Задоволення сном | 4 [3; 5,5] | 5,5 [4,5;6] | 7,5[6; 8,5]*/** | 9 [8; 9,5]*/** | 4.321E-03 |
| Важкість симптомів: | | | | | |
| - перед сном | 5 [4; 6,5] | 7 [5,5; 8]* | 8 [7; 8,5]* | 9,5 [9; 10]*/** | 2.461E-02 |
| - в нічний час | 3,5 [3; 5] | 5 [4; 6] | 7,5 [6; 8]*/** | 8.5 [8; 9,5]*/** | 1.065E-03 |
| - вдень у спокої | 1 [0; 1,5] | 2 [1,5; 3] | 6,5[5; 7,5]*/** | 8 [7; 9]*/** | 5.634E-09 |
| - під час активної діяльності | 0[0; 0,5] | 2,5 [1; 3,5] | 5 [4; 6]*/** | 7[6;8]*/**/○ | 6.432E-07 |
| Денна сонливість | 2 [1; 3,5] | 5 [4; 5,5] | 7,5[6; 8,5]*/** | 9[8; 9,5]*/** | 2.453E-06 |

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з СНН легкого ступеня, $p < 0,05$;

** – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з СНН помірного ступеня, $p < 0,05$;

○ – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з СНН важкого ступеня, $p < 0,05$.

Оцінюючи хворих із СНН на фоні ДПН за шкалою якості життя при СНН, з'ясували, що медіана показника якості життя становила 40 [32; 47] балів, що суттєво відрізнялося від задовільної якості життя згідно з опитувальником ($p < 0,05$). У хворих з легким ступенем СНН індекс шкали був вищий, медіана його відповідала 48 [42; 52] балам, що вірогідно відрізнялося від показника хворих із помірним (38 [30; 44] балів) ($p < 0,05$), важким (26 [18; 32] балів) ($p < 0,05$) та дуже важким (12 [8; 16] балів) ($p < 0,05$) ступенями СНН. (табл.3.6).

Таблиця 3.6

**Показники шкали оцінки якості життя у хворих з синдромом
неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії, Me [Q 25 %; Q 75 %]**

| Ступені важкості СНН | Індекс шкали якості життя |
|------------------------------|---------------------------|
| Легкий ступінь СНН, n=9 | 48 [42; 52] |
| Помірний ступінь СНН, n=69 | 38 [30; 44]* |
| Важкий ступінь СНН, n=12 | 26 [18; 32]*/** |
| Дуже важкий ступінь СНН, n=2 | 12 [8; 16]*/**/° |
| p-value | 4.3672E-08 |

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з СНН легкого ступеня, $p < 0,05$;

** – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з СНН помірного ступеня, $p < 0,05$;

° – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з СНН важкого ступеня, $p < 0,05$.

Серед хворих III груп не виявлено статистично достовірної різниці у медіанах показника шкали якості життя при СНН до лікування ($p > 0,05$). Так, у хворих I групи вона становила 40 [25; 44] балів, II групи – 40 [34; 47] балів, III групи – 37 [24; 44] балів.

При опитуванні хворих з СНН на фоні ДПН та ПЗО за шкалою сонливості Epworth виявлено вірогідну різницю між отриманими результатами (табл. 3.7). Хоча деякі представники контрольної групи теж скаржилися на денну сонливість, що в цілому вважається допустимим явищем у здорових людей, показник шкали в них значно відрізнявся від показників хворих із СНН на фоні ДПН. А саме: медіана

індексу шкали у хворих з СНН на ґрунті ДПН становила 7 [4,5; 8] балів, що відповідало помірній сонливості та суттєво відрізнялося від даних ПЗО, у яких середнє значення індексу дорівнювало 1,5 [0,5; 2] бала, що характеризувало нормальний сон ($p < 0,05$).

Таблиця 3.7

**Показники шкали сонливості Epworth у хворих з синдромом
неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії та практично здорових
осіб**

| Показник шкали | ПЗО, n=25 median | СНН на фоні ДПН, n=92 median | p-value |
|-------------------------|------------------------|------------------------------------|-----------|
| Індекс шкали Epworth | 1,5 [0,5; 2] | 7 [4,5; 8]* | 3.537E-04 |

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з контрольною групою, ($p < 0,05$)

Підсумовуючи вищеповисане відмічено, що опитування за клінічними шкалами хворих з СНН на фоні ДПН виявило статистично вірогідне відхилення показників шкал від норми та залежність вираженості цих показників від ступеня важкості СНН.

Для оцінки впливу хвороби на сон, соціальну активність, якість життя всім хворим з СНН на фоні ДПН рекомендовано проводити опитування за шкалою СНН-6, опитувальником якості життя при СНН та шкалою сонливості Epworth.

Результати розділу відображено в наукових публікаціях автора [21, 25, 29, 33, 34, 177].

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ НЕСПОКІЙНИХ НІГ НА ФОНІ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ

4.1. Результати іммобілізаційного тесту у хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії

Для об'єктивізації проявів СНН усім хворим з СНН на ґрунті ДПН та контрольній групі проводився ІТ; виявлено такі результати (табл. 4.1): при визначенні індексу рухів (ІР) встановлено вірогідну різницю між показниками контрольної групи та хворими з СНН на фоні ДПН за допомогою рангового критерію Манна-Уїтні (рис. 4.1).

Таблиця 4.1

Порівняльна оцінка показників іммобілізаційного тесту у контрольній групі – практично здорових осіб та хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії, Me [Q 25 %; Q 75 %]

| Показники ІТ | ПЗО | СНН на фоні ДПН | p-value |
|--------------|----------------|-----------------|------------|
| ІР | 8 [7; 9] | 42 [38; 46]* | 2.0097E-14 |
| ІРПЗО | 4 [3; 4] | 12 [11; 16]* | 1.7588E-14 |
| ІРОЗО | 4 [3; 5] | 29 [25; 32,5]* | 1.9512E-14 |
| СІР | 440 [388; 502] | 76 [67; 87]* | 2.0850E-14 |

Примітка:

* – вірогідна різниця у порівнянні з ПЗО, ($p < 0,05$).

Медіана ІР у контрольній групі становила 8 [7; 9], тоді як у хворих з СНН – 42 [38; 46] ($p < 0,05$). При визначенні кількості рухів упродовж 1 години проведення ІТ виявлено, що у хворих з СНН на фоні ДПН ПРК спостерігалися частіше в останні 30 хвилин ІТ на відміну від ПЗО, у яких кількість ПРК у перші й останні 30 хвилин

тесту були однаковими. Зокрема, спостерігалася вірогідна різниця між показниками ІРП 30 та ІРО 30 у хворих з СНН на фоні ДПН та контрольної групи ($p < 0,05$) (рис. 4.2, 4,3). Медіана СІР у ПЗО становила 440 [388; 502] сек, що вірогідно відрізнялося від показника у хворих з СНН на ґрунті ДПН, медіана якого становила 76 [67; 87] сек. ($p < 0,05$) (рис. 4.4).

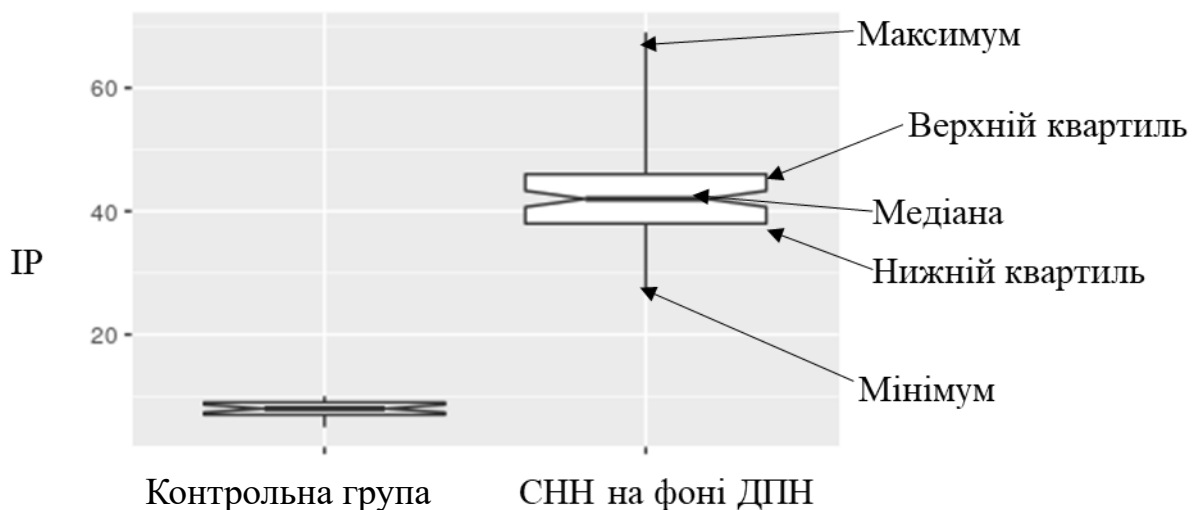


Рис. 4.1. Порівняння показників контрольної групи та хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за індексом рухів іммобілізаційного тесту.



Рис. 4.2. Порівняння показників контрольної групи та хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за індексом рухів протягом перших 30 хвилин іммобілізаційного тесту.

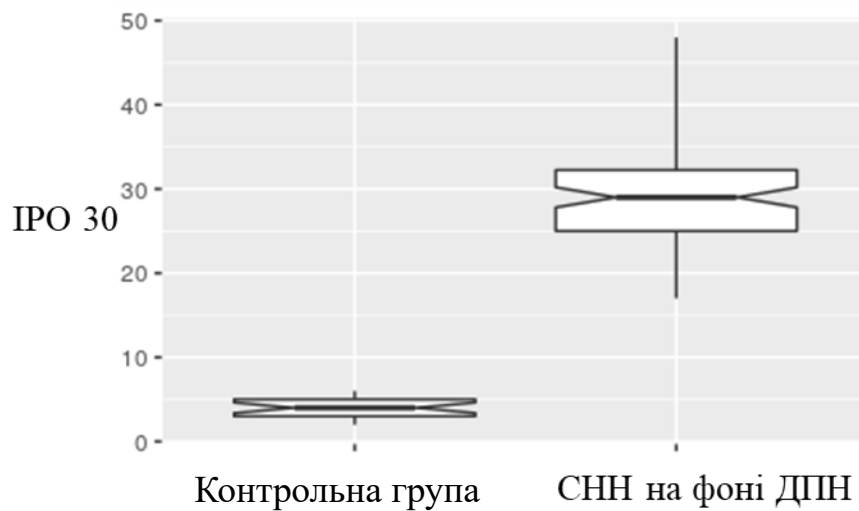


Рис. 4.3. Порівняння показників контрольної групи та хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за індексом рухів протягом останніх 30 хвилин іммобілізаційного тесту.

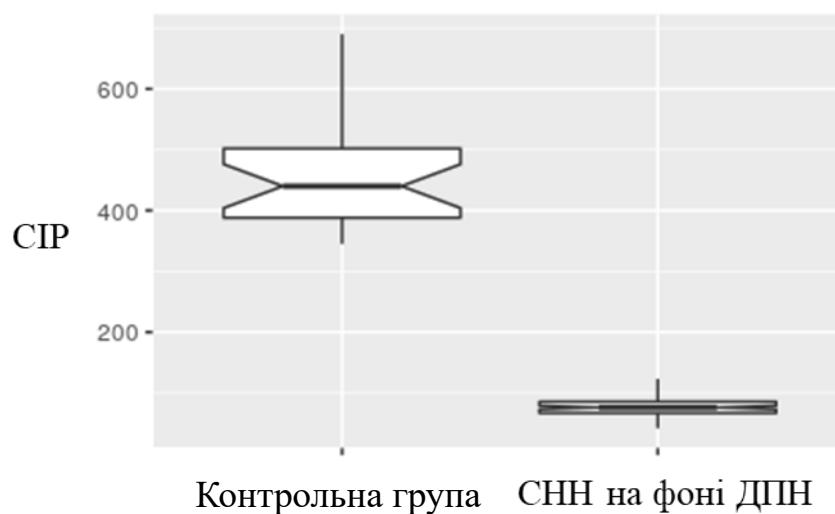


Рис. 4.4. Порівняння показників контрольної групи та хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за середнім інтервалом між рухами, (сек.) упродовж іммобілізаційного тесту.

З метою уточнення оцінки результатів ІТ усім хворим з СНН на фоні ДПН та ПЗО контрольної групи проведено турно-амплітудний аналіз даних ЕМГ. Для порівняння локалізації турно-амплітудної «хмари» таке саме обстеження проведено 43 хворим з ДПН без ознак СНН.

Отримано такі результати: у пацієнтів з СНН на фоні ДПН розташування точок турно-амплітудного аналізу було наближене до показників контрольної групи. В обох випадках турно-амплітудна «хмара» локалізувалася у 1 полі графіку (рис. 4.7, 4.8). У хворих з ДПН без СНН відмічалася зміщення «хмари» у бік більшої амплітуди і меншої частоти: у 10 хворих концентрація точок переважала в 4 полі, у 26 – «хмара» розміщувалася в межах 7 поля, у 7 пацієнтів – в межах 10 поля турно-амплітудного графіка (табл. 4.2, рис. 4.5, 4.9).

Таблиця 4.2

Характеристика кількості випадків потрапляння концентрації точок у поля графіка турно-амплітудного аналізу хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії

| Поля | Контрольна група (n=25) | Хворі з СНН на фоні ДПН (n=92) | Хворі з ДПН (n=43) |
|------|----------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| 1 | 25° | 92° | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 10*/** |
| 7 | 0 | 0 | 26*/** |
| 10 | 0 | 0 | 7*/** |

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$;

** – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з СНН на фоні ДПН, $p < 0,05$;

○ – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з ДПН, $p < 0,05$.

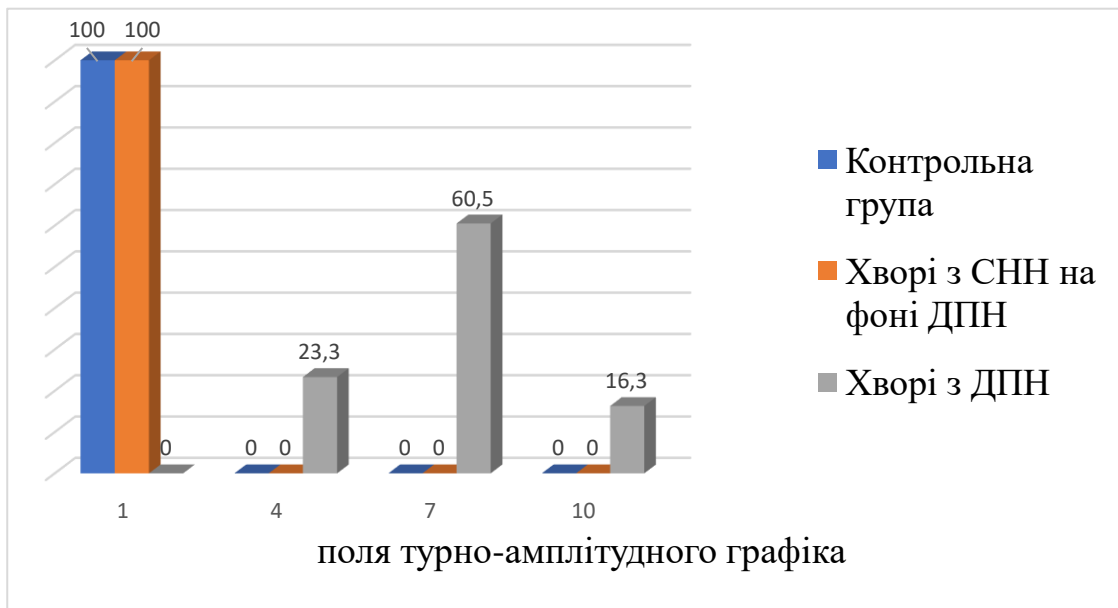


Рис. 4.5. Характеристика кількості випадків потрапляння концентрації точок у поля графіка турно-амплітудного аналізу хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії та пацієнтів з діабетичною поліневропатією, %.

Кількість точок турно-амплітудної «хмари» залежала від кількості періодичних рухів кінцівками – індексу рухів (ІР). У хворих з важким ступенем СНН кількість точок турно-амплітудної «хмари» вірогідно відрізнялася від кількості точок хворих з легким ступенем СНН та ПЗО ($p < 0,05$).

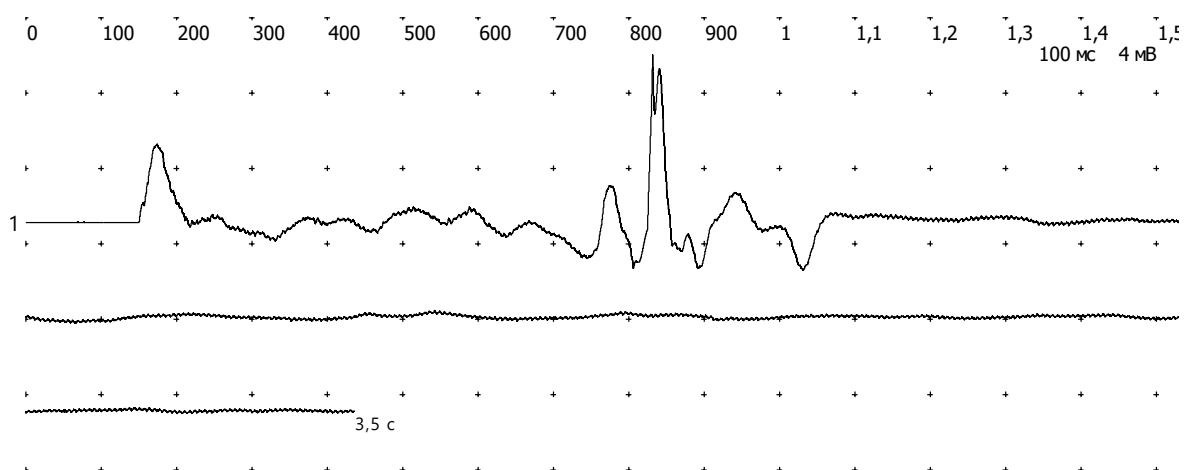


Рис. 4.6. Періодичний рух кінцівкою на інтерференційній електроміограмі імобілізаційного тесту тривалістю 3,5 сек.

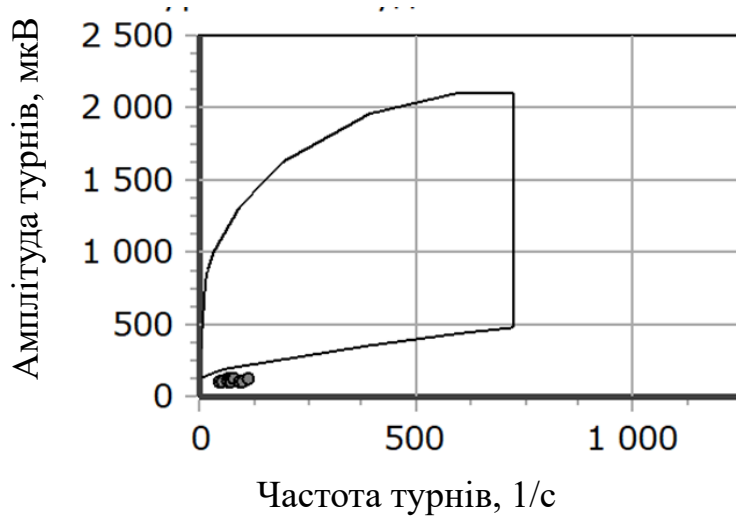


Рис. 4.7. Турно-амплітудний аналіз хворого М., 56 р. з легким ступенем синдрому неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії, карта стаціонарного хворого № 136713.

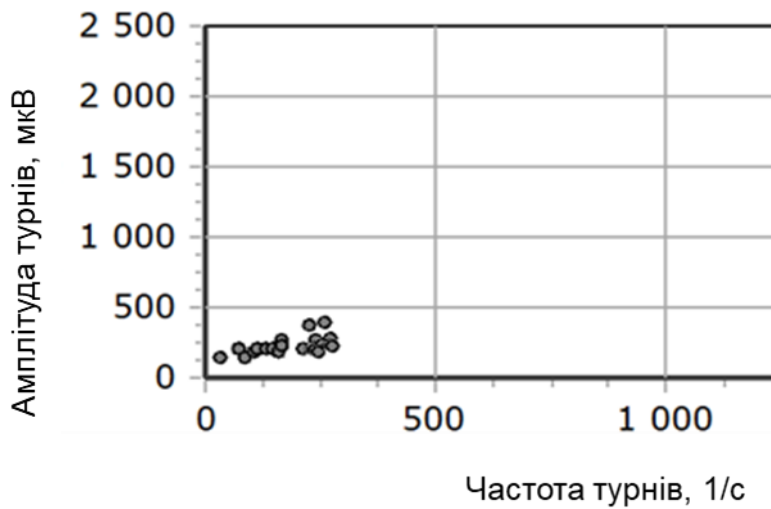


Рис. 4.8. Турно-амплітудний аналіз хворого Б., 50 р. з помірним ступенем синдрому неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії, карта стаціонарного хворого № 944913.

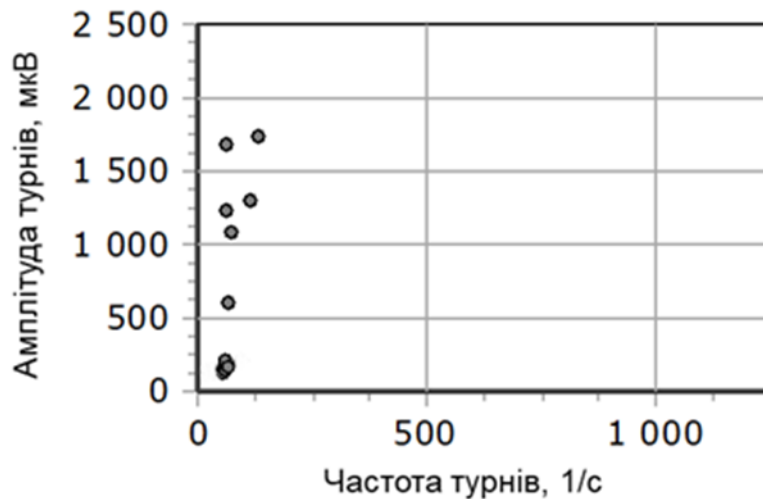


Рис. 4.9. Турно-амплітудний аналіз хворої В., 49 р. з діабетичною поліневропатією II А стадії, карта стаціонарного хворого № 298413.

Проведення турно-амплітудного аналізу інтерференційної ЕМГ дає можливість диференціювати причини неприємних відчуттів і неспокою в ногах у пацієнтів з симптомами, спільними для ДПН і СНН, за локалізацією точок турно-амплітудної «хмари» в тій чи іншій площині графіка.

4.2. Результати актиграфії у хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії

При проведенні актиграфії хворим з СНН на фоні ДПН та ПЗО виявлено вірогідну різницю між кількістю ПРКС у досліджуваних групах (рис. 4.9), а саме: медіана ПРКС у ПЗО становила 22 [14; 27] проти 125 [104; 143,5] у хворих з СНН на фоні ДПН ($p < 0,05$) (табл. 4.2). Також спостерігалася статистично вірогідна відмінність за I ПРКС у контрольній групі та обстежуваних хворих (медіана I ПРКС у ПЗО становила 3,14 [2; 3,86], тоді як у хворих з СНН на фоні ДПН – 17,87 [14,855; 20,5] ($p < 0,05$)).

Таблиця 4.2

Порівняльна оцінка показників актиграфії практично здорових осіб та хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії, Me [Q 25 %; Q 75 %]

| Показники актиграфії | ПЗО | СНН на фоні ДПН | p-value |
|----------------------|----------------|-----------------------|------------|
| ПРКС | 22 [14; 27] | 125 [104; 143,5]* | 3.5999E-14 |
| I ПРКС | 3,14 [2; 3,86] | 17,87 [14,855; 20,5]* | 3.6023E-14 |

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з ПЗО, $p < 0,05$

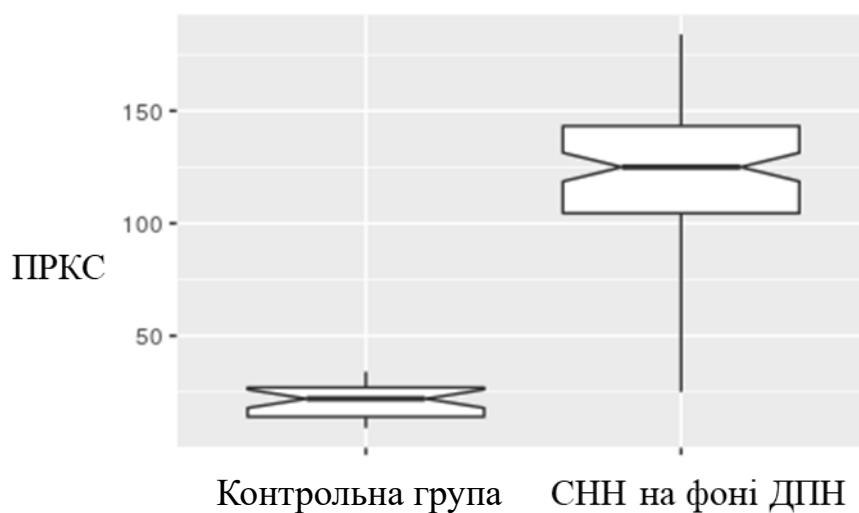


Рис. 4.9. Порівняння показників контрольної групи та хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за кількістю періодичних рухів кінцівками під час сну при проведенні актиграфії.

Використовуючи критерій Краскала-Уоліса при порівнянні даних актиграфії у контрольній групі та хворих з різними ступенями важкості СНН на ґрунті ДПН загалом, виявили вірогідну різницю між показниками ПРКС та I ПРКС ($p < 0,05$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Порівняння показників хворих з легким, помірним, важким, дуже важким ступенями синдрому неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії та практично здорових осіб за показниками актиграфії

| Показники актиграфії | p-value |
|----------------------|------------|
| ПРКС | 3.8439E-03 |
| I ПРКС | 9.0423E-03 |

При попарному порівнянні показників актиграфії у ПЗО та хворих з легким, помірним, важким та дуже важким ступенями СНН з використанням рангового критерію Манна-Уїтні виявлено, що збільшення кількості ПРКС залежить від ступеня важкості СНН (табл. 4.4).

При порівнянні показників актиграфії у хворих з легким ступенем СНН на фоні ДПН та ПЗО виявлено, що кількість ПРКС та I ПРКС у них відрізнялася незначно (медіана ПРКС у контрольній групі становила 22 [14; 27] проти 36 [35; 37] у хворих з СНН легкого ступеня ($p < 0,05$), медіана I ПРКС у ПЗО дорівнювала 3,14 [2; 3,86] проти 5,145 [5; 5,29] у хворих з легким ступенем СНН ($p < 0,05$). Проте при використанні статистичних методів встановлено вірогідну різницю за цими показниками в досліджуваних групах ($p < 0,05$). Виявлено статистично достовірну відмінність за значеннями ПРКС між контрольною групою та хворими з помірним, важким та дуже важким ступенями СНН, у яких медіана ПРКС становила 123 [109,5; 127,5] ($p < 0,05$); 154,5 [152; 162] ($p < 0,05$) та 178,5 [173; 184] ($p < 0,05$) відповідно. З цього випливає, що і I ПРКС теж вірогідно відрізнявся між ПЗО та хворими з різними ступенями важкості СНН на фоні ДПН ($p < 0,05$). Враховуючи збільшення кількості ПРКС залежно від ступеня СНН, виявили вірогідну різницю між показниками актиграфії, порівнюючи хворих з легким СНН та помірним ($p < 0,05$), важким і дуже важким ступенями захворювання ($p < 0,05$). Проте, вивчаючи значення ПРКС та I ПРКС у хворих з важким та дуже важким ступенями СНН, не відмічено статистично вірогідної різниці між цими показниками у вказаних групах хворих ($p > 0,05$).

Таблиця 4.4

Попарне порівняння показників хворих з легким, помірним, важким, дуже важким ступенями важкості синдрому неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії та практично здорових осіб за показниками актиграфії, Me [Q 25 %; Q 75 %]

| Група 1 | Група 2 | Показники актиграфії | Група 1 | Група 2 | p-value |
|-------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| ПЗО | СНН дуже важкий ступінь | ПРКС | 22 [14; 27] | 178,5 [173; 184]* | 2.3229E-02 |
| ПЗО | СНН дуже важкий ступінь | I ПРКС | 3,14[2; 3,86] | 25,5 [24,71; 26,29]* | 2.3229E-02 |
| ПЗО | СНН легкий ступінь | ПРКС | 22 [14; 27] | 36 [35; 37]* | 3.1012E-05 |
| ПЗО | СНН легкий ступінь | I ПРКС | 3,14[2; 3,86] | 5,145[5; 5,29]* | 3.1052E-05 |
| ПЗО | СНН помірний ступінь | ПРКС | 22 [14; 27] | 123[109,5; 127,5] * | 1.7982E-13 |
| ПЗО | СНН помірний ступінь | I ПРКС | 3,14[2; 3,86] | 17,57[15,64; 19,64]* | 1.7997E-13 |
| ПЗО | СНН важкий ступінь | ПРКС | 22 [14; 27] | 154,5[152; 162]* | 1.2196E-06 |
| ПЗО | СНН важкий ступінь | I ПРКС | 3,14[2; 3,86] | 22,085[21,71; 23,14]* | 1.2213E-06 |
| СНН дуже важкий ступінь | СНН легкий ступінь | ПРКС | 178,5 [173; 184]** | 36 [35; 37] | 4.0197E-02 |
| СНН дуже важкий ступінь | СНН легкий ступінь | I ПРКС | 25,5 [24,71; 26,29]** | 5,145[5; 5,29] | 4.0550E-02 |
| СНН дуже важкий ступінь | СНН помірний ступінь | ПРКС | 178,5 [173; 184] ○ | 123[109,5; 127,5] | 1.9009E-02 |
| СНН дуже важкий ступінь | СНН помірний ступінь | I ПРКС | 25,5 [24,71; 26,29] ○ | 17,57[15,64; 19,64] | 1.9013E-02 |

Продовження таблиці 4.4

| | | | | | |
|-------------------------|----------------------|--------|---------------------|------------------------|------------|
| СНН дуже важкий ступінь | СНН важкий ступінь | ПРКС | 178,5 [173; 184] | 154,5[152; 162] | 5.4432E-01 |
| СНН дуже важкий ступінь | СНН важкий ступінь | I ПРКС | 25,5 [24,71; 26,29] | 22,085[21,71; 23,14] | 5.4699E-01 |
| СНН легкий ступінь | СНН помірний ступінь | ПРКС | 36 [35; 37] | 123[109,5; 127,5]** | 3.0899E-06 |
| СНН легкий ступінь | СНН помірний ступінь | I ПРКС | 5,145[5; 5,29] | 17,57[15,64; 19,64]** | 2.3079E-06 |
| СНН легкий ступінь | СНН важкий ступінь | ПРКС | 36 [35; 37] | 154,5[152; 162]** | 8.4954E-05 |
| СНН легкий ступінь | СНН важкий ступінь | I ПРКС | 5,145[5; 5,29] | 22,085[21,71; 23,14]** | 8.5744E-05 |
| СНН помірний ступінь | СНН важкий ступінь | ПРКС | 123[109,5; 127,5] | 154,5[152; 162] ○ | 3.1351E-07 |
| СНН помірний ступінь | СНН важкий ступінь | I ПРКС | 17,57[15,64; 19,64] | 22,085[21,71; 23,14] ○ | 3.1376E-07 |

Примітка:

* – вірогідна різниця у порівнянні з ПЗО, $p < 0,05$;

** – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з СНН легкого ступеня, $p < 0,05$;

○ – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з СНН помірного ступеня, $p < 0,05$.

Таким чином, результати проведених обстежень (ІТ, удосконаленого турно-амплітудним аналізом та актиграфії) хворим з СНН на фоні ДПН та ПЗО контрольної групи засвідчують вірогідну різницю за медіаною ІР, ІРП 30, ІРО 30, СІР, кількістю ПРКС та І ПРКС між обома групами та залежність кількості ПРК в стані неспання та ПРКС від ступеня важкості СНН.

Результати розділу відображено в наукових публікаціях автора [22, 23, 26, 27, 28, 31, 32, 34, 218, 219].

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ НЕСПОКІЙНИХ НІГ НА ФОНІ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ ПРАМІПЕКСОЛОМ ТА ЗОПІКЛОНОМ

У цьому розділі наведені результати лікування праміпексолом та зопіклоном хворих з СНН на фоні ДПН, які були рандомізовані на 3 групи за призначеним лікуванням шляхом використання випадкових чисел:

I група (31 хворий) – призначали праміпексол,

II група (31 хворий) – призначали зопіклон,

III група – (30 хворих) – призначали праміпексол + зопіклон.

Мета лікування – покращити сон хворих, якість їх життя шляхом зменшення неприємних відчуттів, неспокою та надмірних рухів у ногах.

Середній вік хворих I групи склав 55 [47; 63] років, II – 54 [48; 62], III групи – 54 [45; 64] роки.

За статевим розподілом у I групі було 61,3% чоловіків та 38,7% жінок, у II групі – 58,1% чоловіків та 41,9% жінок, у IV групі – 60% та 40% відповідно (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Статевий та віковий розподіл у групах лікування

| Групи лікування | Середній вік | Розподіл за статтю | | | |
|-----------------|--------------|--------------------|--------|-------|--------|
| | | чоловіки | | жінки | |
| | | n | % | n | % |
| I група | 55 [47; 63] | 19 | 61,29% | 12 | 38,71% |
| II група | 54 [48; 62] | 18 | 58,06% | 13 | 41,94% |
| III група | 54 [45; 64] | 18 | 60% | 12 | 40% |

За ступенем важкості, згідно з Міжнародною шкалою СНН, розподіл у групах був таким: I група – легкий ступінь СНН у 3 (9,7%) хворих, СНН помірного ступеня

у 23 (74,2%) хворих, тяжкий ступінь – у 5 (16,1%) хворих; II група – легкий ступінь СНН – у 4 (12,9%) пацієнтів, помірний – у 22 (70,9%) хворих, важкий СНН – у 4 (12,9%) хворих та дуже важкий СНН виявлено в 1 (3,2%) хворого; III група – СНН легкого ступеня – у 2 (6,7%) пацієнтів, помірного – у 24 (80,0%) пацієнтів, важкий ступінь СНН – у 3 (10,0%) хворих та дуже важкий ступінь СНН – в 1 (3,3%) хворого (рис.5.1).

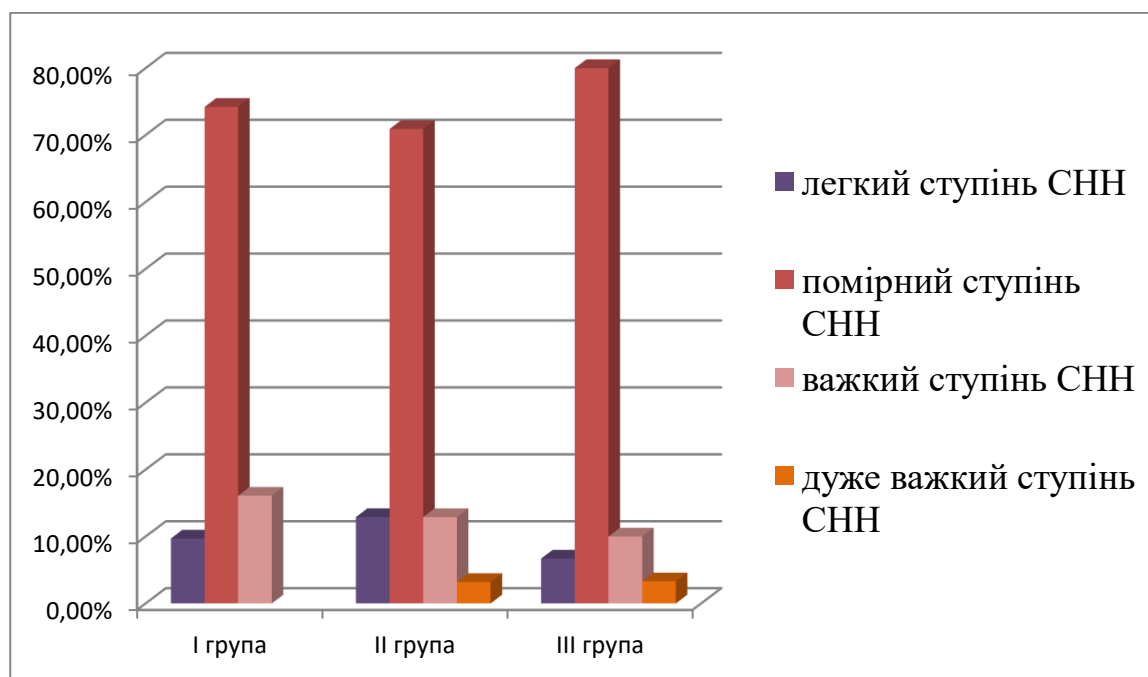


Рис. 5.1. Розподіл за ступенем важкості синдрому неспокійних ніг у групах лікування.

Усі 3 групи були однорідні за віком, статтю, розподілом щодо ступеня важкості СНН.

5.1. Ефективність лікування праміпексолом та зопіклоном хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за даними діагностичних шкал

При опитуванні хворих з СНН на фоні ДПН за шкалою СНН-6 встановлено, що її показники змінювалися залежно від способу лікування (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка показників шкали СНН-6 у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії до та після лікування,

Me [Q 25 %; Q 75 %]

| Показники шкали | | I група | II група | III група |
|-----------------------------------|---------------------|--------------|--------------|------------|
| Важкість симптомів вдень у спокої | бал до лікування | 4 [2,5; 6,5] | 5 [3; 6] | 4 [2; 6] |
| | бал після лікування | 4 [2; 5] | 5 [2,5; 6] | 0 [0; 1]* |
| | p-value | 5.9446E-01 | 6.0893E-01 | 2.5176E-06 |
| Важкість вдень під час активності | бал до лікування | 1 [0,5; 2] | 1[1; 2] | 1 [0; 2] |
| | бал після лікування | 1 [0; 2] | 1[1; 2] | 0 [0; 1]* |
| | p-value | 6.0085E-01 | 5.5758E-01 | 8.8823E-05 |
| Важкість симптомів перед сном | бал до лікування | 7 [5,5; 8] | 7 [5,5; 8] | 7 [5; 9] |
| | бал після лікування | 5 [4; 7]* | 7 [5; 8] | 2 [1; 2]* |
| | p-value | 2.2724E-06 | 9.4761E-01 | 2.3531E-06 |
| Важкість симптомів уночі | бал до лікування | 5 [4; 7] | 6 [5; 7] | 6 [3; 8] |
| | бал після лікування | 2 [2; 4]* | 5[3,5; 5,5]* | 1 [0; 2]* |
| | p-value | 2.0682E-06 | 9.0156E-06 | 2.4201E-06 |
| Денна сонливість | бал до лікування | 5 [3,5; 6] | 5 [3,5; 6] | 5 [3; 7] |
| | бал після лікування | 4 [3; 5]* | 4 [3; 6]* | 1 [0; 2]* |
| | p-value | 1.5068E-05 | 8.2130E-05 | 2.4367E-06 |
| Задоволення сном | бал до лікування | 6 [5; 8] | 6 [5; 8] | 6,5 [4; 8] |
| | бал після лікування | 5,5 [4; 8] | 5[3,5; 6,5]* | 1 [0; 2]* |
| | p-value | 6.2099E-01 | 1.1983E-06 | 2.3338E-06 |

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$.

Дані таблиці 5.2 свідчать, що статистично вірогідні зміни показника важкості симптомів СНН вдень у спокої в динаміці лікування були помічені у хворих III групи (медіана показника зменшилася на 100%, що достовірно відрізнялося від показників до лікування ($p < 0,05$)). У пацієнтів I та II груп медіана цього показника

не змінилася на фоні лікування та не спостерігалось вірогідної різниці між показниками хворих усієї групи ($p>0,05$) (рис. 5.2). Не виявлено вірогідної відмінності у важкості симптомів СНН вдень під час активності у хворих I та II груп ($p>0,05$). У хворих III групи цей симптом шкали вірогідно зменшився, про що свідчать зниження його медіани на 100% та показників всієї групи після лікування ($p<0,05$). Лікування хворих I та III груп вірогідно змінило показники важкості симптомів СНН перед сном ($p<0,05$). Так, у хворих I групи медіана показника зменшилася на 28,6% ($p<0,05$), у хворих III групи – на 71,4% ($p<0,05$), тоді як у хворих II групи медіана до та після лікування становила 7 [5,5; 8] та 7 [5,5; 8] балів відповідно, тобто не помічено вірогідної різниці за розподілом показників усієї групи ($p>0,05$). Значення важкості симптомів СНН вночі до та після лікування вірогідно відрізнялися в усіх групах ($p<0,05$), про що свідчить зниження медіан цього показника: у I групі величина в середньому знизилася на 60,0% ($p<0,05$); у II групі – на 16,7% ($p<0,05$), у III групі – на 83,3% ($p<0,05$). Незважаючи на ефективність лікування хворих I групи за важкістю симптомів СНН вдень, перед сном, уночі, виявлено менший вплив монотерапії праміпексолом на задоволення сном та денну сонливість у даних хворих. Відмічено зменшення медіани денної сонливості у хворих I та II груп на 20,0% ($p<0,05$), тоді як у хворих III групи середнє значення показника денної сонливості знизилося на 80,0%, та встановлено вірогідну різницю між цим показником у групі до та після лікування ($p<0,05$). Лікування хворих I групи не вплинуло на задоволення сном, хоча медіана індексу зменшилася на 8,3%, немає відмінності стану хворих щодо денної сонливості після лікування ($p>0,05$). Спостерігаємо зменшення медіани показника денної сонливості у хворих II групи на 16,7% ($p<0,05$). У хворих III групи середнє значення показника задоволення сном знизилося на 84,6%, встановлено вірогідну різницю між цим показником у групі до та після лікування ($p<0,05$).

Порівняння ефективності лікування у групах хворих виявило зміни, які наведені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Порівняння показників груп хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії після лікування за шкалою СНН-6, Me [Q 25 %; Q 75 %]

| Група 1 | Група 2 | Бал за шкалою після лікування, група 1 | Бал за шкалою після лікування, група 2 | p-value |
|---------------------------------------------|---------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------|
| Задоволення сном | | | | |
| I | II | 5,5 [4; 8]** | 5 [3,5; 6,5] | 1.2382E-02 |
| I | III | 5,5 [4; 8] | 1 [0; 2]* | 5.6323E-10 |
| II | III | 5[3,5; 6,5] | 1 [0; 2]** | 3.1589E-10 |
| Важкість симптомів удень у спокої | | | | |
| I | II | 4 [2; 5] | 5 [2,5; 6]* | 4.0170E-03 |
| I | III | 4 [2; 5] | 0 [0; 1]* | 1.6569E-09 |
| II | III | 5 [2,5; 6] | 0 [0; 1]** | 1.0929E-09 |
| Важкість симптомів удень під час активності | | | | |
| I | II | 1 [0; 2] | 1 [1; 2] | 9.4717E-01 |
| I | III | 1 [0; 2] | 0 [0; 1]* | 2.0057E-02 |
| II | III | 1[1; 2] | 0 [0; 1]** | 2.4707E-02 |
| Важкість симптомів перед сном | | | | |
| I | II | 5 [4; 7]** | 7 [5; 8] | 1.0810E-02 |
| I | III | 5 [4; 7] | 2 [1; 2]* | 1.0826E-09 |
| II | III | 7 [5; 8] | 2 [1; 2]** | 9.9135E-11 |
| Важкість симптомів уночі | | | | |
| I | II | 2 [2; 4]** | 5 [3,5; 5,5] | 2.2915E-03 |

Продовження таблиці 5.3

| | | | | |
|------------------|-----|--------------|------------|------------|
| I | III | 2 [2; 4] | 1 [0; 2]* | 8.5330E-05 |
| II | III | 5 [3,5; 5,5] | 1 [0; 2]** | 2.1792E-07 |
| Денна сонливість | | | | |
| I | II | 4 [3; 5] | 4 [3; 6] | 9.1459E-01 |
| I | III | 4 [3; 5] | 1 [0; 2]* | 5.8032E-07 |
| II | III | 4 [3; 6] | 1 [0; 2]** | 3.4823E-07 |

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з показником хворих I групи після лікування, $p < 0,05$;

** – вірогідна різниця в порівнянні з показником хворих II групи після лікування, $p < 0,05$.

Оцінюючи показники шкали після проведеної терапії, виявили, що найефективнішим лікування було у хворих III групи. Встановлено статистично вірогідну різницю за всіма показниками шкали у порівнянні з хворими I ($p < 0,05$) та II груп ($p < 0,05$). Беручи до уваги руховий компонент захворювання та відповідно підрозділи шкали, що йому відповідають, відмічено вірогідну різницю в динаміці лікування між хворими I та II груп ($p < 0,05$). Не встановлено вірогідної різниці за показниками денної сонливості між хворими даних груп ($p > 0,05$).

При опитуванні хворих за шкалою Epworth у всіх обстежених відмічалось зменшення сонливості, проте, за критерієм Вілкоксона, при порівнянні хворих до та після проведеної терапії мали місце відмінності у групах лікування (табл. 5.4).

У I групі в динаміці лікування медіана індексу шкали зменшилася на 14,3% і становила 6 [4; 7] балів проти 7 [5,5; 9] до лікування ($p < 0,05$). Незважаючи на виявлену вірогідну різницю між показниками шкали до та після лікування ($p < 0,05$), серед 31 хворого I групи були пацієнти, які продовжували скаржитися на поганий сон вночі і відповідно денну сонливість, незважаючи на зменшення неспокою, неприємних відчуттів і рухів у ногах. Більш вираженим цей симптом був у хворих,

у яких тривалість СНН була довшою. Можливо, праміпексол, зменшуючи неспокій у ногах, не вплинув на механізми порушення сну у хворих, які тривало відмічали симптоми СНН. Вивчаючи показники шкали сонливості у хворих II групи, виявили, що на фоні лікування зопіклоном показники шкали вірогідно не змінилися ($p > 0,05$). Порушення сну, а саме утруднене засинання, а у хворих з помірним і важким ступенями СНН – часті нічні пробудження, продовжували турбувати хворих даної групи через неспокій і надмірну рухливість в ногах. Як видно з таблиці 5.4, найефективнішим щодо зменшення сонливості, згідно зі шкалою Epworth, виявилось лікування хворих III групи, де медіана індексу сонливості зменшилася на 75% і становила 2 [2; 4] бали, що відповідало нормальному сну проти 7 [5; 9] балів до проведеного лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4

**Динаміка показників шкали Epworth у хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії до та після лікування,
Me [Q 25 %; Q 75 %]**

| Групи пацієнтів | | Бал за шкалою | p-value |
|-----------------|-----------------|---------------|------------|
| I група | до лікування | 7 [5,5; 9] | 1.3409E-06 |
| | після лікування | 6 [4; 7]* | |
| II група | до лікування | 7 [6; 9] | 8.5327E-01 |
| | після лікування | 6,5 [5; 9] | |
| III група | до лікування | 7 [5; 9] | 1.6478E-06 |
| | після лікування | 2 [2; 4]* | |

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$

При попарному порівнянні груп хворих з СНН на фоні ДПН в динаміці лікування виявлено, що найменший показник шкали був у хворих III групи. Встановлено вірогідну різницю у порівнянні з показниками I ($p < 0,05$) та II ($p < 0,05$) груп після лікування. Також доведено статистично вірогідну відмінність за індексом шкали між хворими I та II груп після лікування ($p < 0,05$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Порівняння показників груп хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії в динаміці лікування за шкалою Ерворта, Me [Q 25 %; Q 75 %]

| Група 1 | Група 2 | Динаміка лікування | Бал за шкалою група 1 | Бал за шкалою група 2 | p-value |
|---------|---------|--------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| I | II | до лікування | 7 [5,5; 9] | 7 [6; 9] | 8.0921E-01 |
| I | II | після лікування | 6 [4; 7]** | 6,5 [5; 9] | 1.4380E-01 |
| I | III | до лікування | 7 [5,5; 9] | 7 [5; 9] | 5.3161E-01 |
| I | III | після лікування | 6 [4; 7] | 2 [2; 4]* | 1.6507E-06 |
| II | III | до лікування | 7 [6; 9] | 7 [5; 9] | 5.2008E-01 |
| II | III | після лікування | 6,5 [5; 9] | 2 [2; 4]** | 1.9054E-08 |

Примітка:

* – різниця в порівнянні з показниками хворих I групи після лікування, $p < 0,05$;

** – вірогідна різниця в порівнянні з показником хворих II групи після лікування, $p < 0,05$.

Динаміка показників шкали якості життя при СНН на 30-й день після лікування залежала від схеми проведеного лікування (табл. 5.6): спостерігалася тенденція до підвищення показника шкали у I групі та достовірне підвищення індексу шкали у хворих III групи в порівнянні з даними на початку лікування.

Як видно з таблиці 5.6, у I групі медіана шкали після лікування збільшилася на 10,0%, що вірогідно відрізняється від показника до лікування ($p < 0,05$), проте такий бал не відповідає задовільній якості життя згідно зі шкалою.

Таблиця 5.6

**Динаміка показників шкали якості життя у хворих із синдромом
непокоїних ніг на фоні діабетичної поліневропатії до та після лікування,
Me [Q 25 %; Q 75 %]**

| Група | Бал за шкалою до лікування | Бал за шкалою після лікування | p-value |
|-------|----------------------------|-------------------------------|------------|
| I | 40 [25; 44] | 44 [30; 49]* | 4.2494E-04 |
| II | 40 [34; 47] | 40 [32; 49] | 7.9813E-01 |
| III | 37 [24; 44] | 61 [54; 66]* | 1.7868E-06 |

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$

Слід зауважити, що серед хворих I групи саме запитання про сон та концентрацію уваги через денну сонливість впливали на зниження балів шкали, тому відповідно загальний бал при опитуванні цих хворих виявлявся невисоким, незважаючи на зменшення рухового і чутливого компонента захворювання. При опитуванні хворих II групи не виявлено вірогідної різниці між показниками шкали до та після лікування ($p > 0,05$). Згідно з отриманими даними, найбільш виражені зміни індексу шкали якості життя при СНН спостерігалися у хворих III групи, де медіана шкали збільшилася на 39,3%, що вірогідно відрізнялося від показників до лікування ($p < 0,05$) та відповідало задовільній якості життя.

Порівнюючи ефективність лікування у групах хворих попарно за допомогою критерію Манна-Уїтні, виявили вірогідну різницю між показниками після лікування залежно від запропонованої схеми (табл. 5.7).

Як видно з таблиці 5.7, не виявлено статистично вірогідної різниці у показниках медіани шкали якості життя між хворими I та II груп після лікування, де індекс шкали в середньому становив 44 [30; 49] та 40 [32; 49] балів відповідно ($p > 0,05$). Найкращою якістю життя, відповідно до запропонованої хворим шкали, спостерігалася у хворих III групи після лікування, її індекс в середньому становив

61 [54;66] бал, що вірогідно відрізнялося від показників I ($p<0,05$) і II ($p<0,05$) груп після лікування.

Таблиця 5.7

Порівняння показників груп хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії в динаміці лікування за шкалою якості життя, Ме [Q 25 %; Q 75 %]

| Група 1 | Група 2 | Бал за шкалою група1 | Бал за шкалою група2 | p-value |
|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------------|
| I до лікування | II до лікування | 40 [25; 44] | 40 [34; 47] | 7.7766E-01 |
| I після лікування | II після лікування | 44 [30; 49] | 40 [32; 49] | 6.1166E-01 |
| I до лікування | III до лікування | 40 [25; 44] | 37 [24; 44] | 6.0762E-01 |
| I після лікування | III після лікування | 44 [30; 49] | 61 [54; 66]* | 2.8963E-07 |
| II до лікування | III до лікування | 40 [34; 47] | 37 [24; 44] | 3.5853E-01 |
| II після лікування | III після лікування | 40 [32; 49] | 61[54;66]** | 1.6114E-08 |

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з показниками хворих I групи після лікування, $p<0,05$;

** – вірогідна різниця в порівнянні з показниками хворих II групи після лікування, $p<0,05$.

При опитуванні хворих з СНН на фоні ДПН за Міжнародною шкалою СНН через 30 днів після проведеного лікування отримано такі результати (рис. 5.2): 4 (12,9%) хворих I групи вказували на відсутність симптомів СНН і при повторному опитуванні у них зафіксовано 0 балів, у 16 (51,6%) хворих було виявлено легкий, у 11 (35,5%) пацієнтів – помірний ступінь СНН; розподіл ступеня важкості СНН у хворих II групи на фоні лікування практично не змінився (легкий ступінь СНН виявлено у 4 (12,9%) пацієнтів, помірний – у 23 (74,2%) хворих, важкий – у 3 (9,7%)

хворих та дуже важкий ступінь СНН – у 1 (3,2%) пацієнта); як видно з рис. 5.2, найбільші зміни у вираженості захворювання на фоні лікування відбулися у III групі. Так, у 15 (50,0%) хворих зафіксовано 0 балів за Міжнародною шкалою СНН, 11 (36,7%) пацієнтам відповідав легкий, 4 (13,3%) хворим – помірний ступінь СНН.

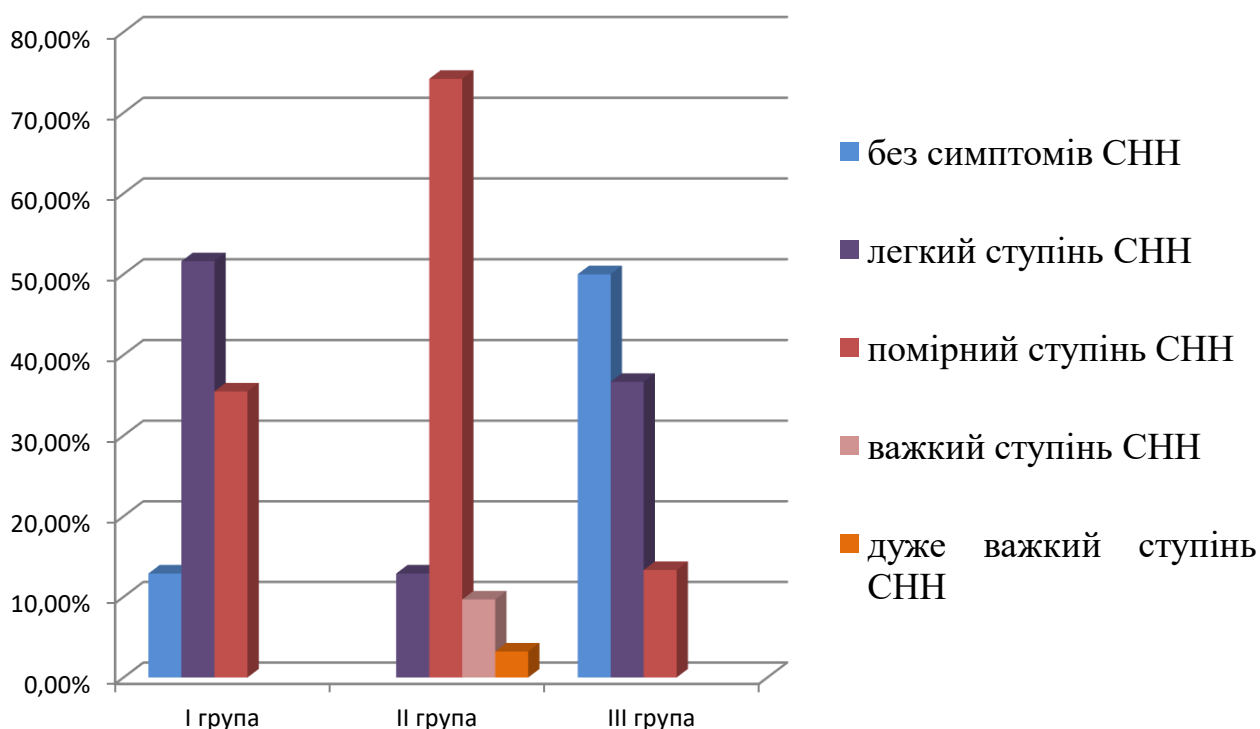


Рис. 5.2. Розподіл за ступенем важкості синдрому неспокійних ніг у групах хворих в динаміці лікування.

Результати проведеного дослідження за клінічними шкалами показали, що монотерапія праміпексолом покращує стан хворих з СНН, зменшуючи руховий компонент захворювання, проте несуттєво впливає на розлади сну, що виникають у хворих з СНН при тривалому його перебігу. Тому ефективнішим виявилось поєднання праміпексолу із зопіклоном, який, покращуючи сон призводив до зменшення денної сонливості, втоми, депресії та покращення якості життя, що підтверджено показниками діагностичних шкал.

5.2. Ефективність лікування праміпексолом та зопіклоном хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за даними актиграфії

При проведенні актиграфії у хворих I та III груп на фоні лікування спостерігалось вірогідне зменшення кількості ПРКС та відповідно і I ПРКС (табл. 5.8): у I групі медіана кількості ПРКС знизилася на 56,5% ($p < 0,05$), у III групі – на 73,9% ($p < 0,05$); виявлено вірогідну різницю за розподілами значень усієї групи ($p < 0,05$). Також спостерігалось вірогідне зниження медіан I ПРКС у цих групах ($p < 0,05$). У хворих II групи не виявлено вірогідної різниці між показниками ПРКС та I ПРКС до та після лікування ($p > 0,05$) (рис.5.5).

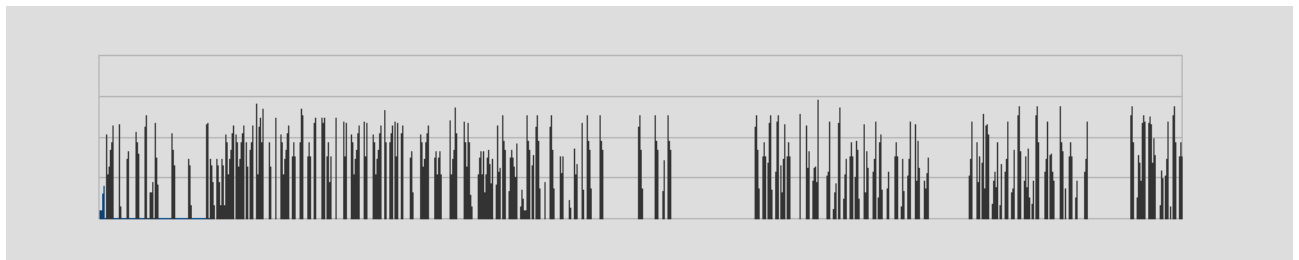


Рис. 5.3. Актиграфія хворої Д., 53 р. до лікування. Карта стаціонарного хворого № 101616. На діаграмі показано рухову активність від 23:53:46 до 06:15:26.

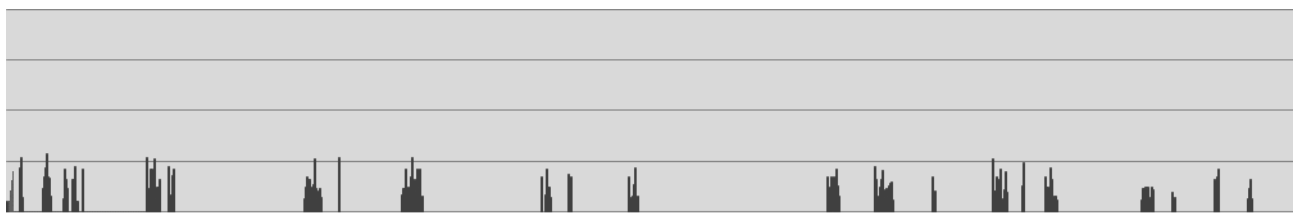


Рис. 5.4. Актиграфія хворої Д., 53 р. після лікування. Карта стаціонарного хворого № 101616. На діаграмі показано рухову активність від 23:40:28 до 06:05:10.

Таблиця 5.8

Динаміка показників актиграфії у хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії в процесі лікування,

Me [Q 25 %; Q 75 %]

| Групи пацієнтів | | ПРКС | I ПРКС |
|-----------------|-----------------|------------------|----------------------|
| I група | до лікування | 123 [108,5; 143] | 17,57 [15,5; 20,43] |
| | після лікування | 53,5 [43; 72]* | 7,64 [6,14; 10,29]* |
| p-value | | 4.3205E-08 | 4.3205E-08 |
| II група | до лікування | 127 [102; 138] | 18,14 [14,57; 19,72] |
| | після лікування | 129 [118; 143] | 18,43 [16,86; 20,43] |
| p-value | | 5.7747E-01 | 5.7747E-01 |
| III група | до лікування | 123 [102; 150] | 17,57 [14,57; 21,43] |
| | після лікування | 32 [23; 43]* | 4,57 [3,29; 6,14]* |
| p-value | | 4.3205E-08 | 4.3205E-08 |

Примітка:

*- вірогідна різниця в порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$.

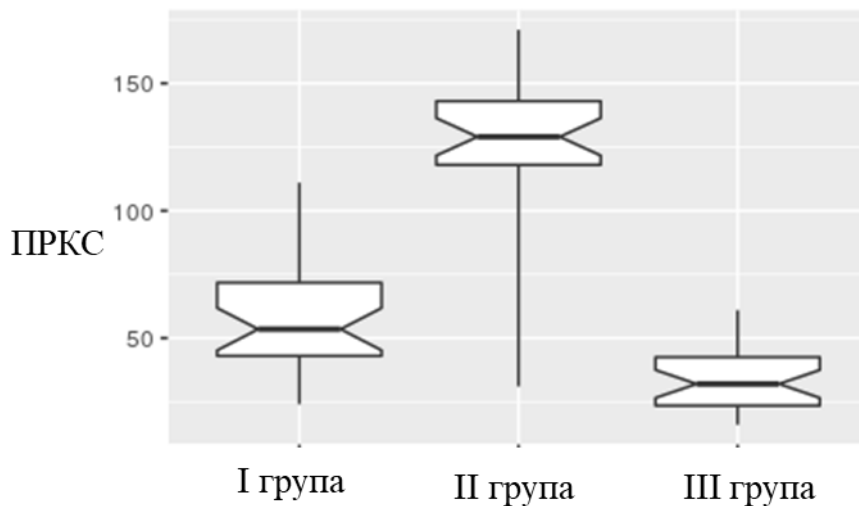


Рис. 5.5. Порівняння груп хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за кількістю періодичних рухів кінцівками під час сну після лікування.

Порівнюючи ефективність лікування між групами, виявили, що найнижчою медіани ПРКС та І ПРКС після лікування були у хворих ІІІ групи та становили 32 [23; 43] та 4,57 [3,29; 6,14] відповідно, що відповідало нормі (табл.5.9).

Таблиця 5.9

Порівняння показників груп хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за даними актиграфії, Ме [Q 25 %; Q 75 %]

| Група 1 | Група 2 | Параметри актиграфії | Група 1 | Група 2 | p-value |
|---------|---------|------------------------|----------------------|----------------------|------------|
| I | II | ПРКС до лікування | 123 [108,5; 143] | 127[102; 138] | 8.3819E-01 |
| I | II | ПРКС після лікування | 53,5 [43; 72]** | 129 [118; 143] | 1.9740E-07 |
| I | III | ПРКС до лікування | 123 [108,5; 143] | 123 [102; 150] | 9.1953E-01 |
| I | III | ПРКС після лікування | 53,5 [43; 72] | 32 [23; 43]* | 5.2072E-06 |
| II | III | ПРКС до лікування | 127 [102; 138] | 123 [102; 150] | 8.1181E-01 |
| II | III | ПРКС після лікування | 129 [118; 143] | 32 [23; 43]** | 1.9863E-09 |
| I | II | I ПРКС до лікування | 17,57 [15,5; 20,43] | 18,14 [14,57; 19,72] | 8.2172E-01 |
| I | II | I ПРКС після лікування | 7,64 [6,14; 10,29]* | 18,43 [16,86; 20,43] | 1.8958E-07 |
| I | III | I ПРКС до лікування | 17,57 [15,5; 20,43] | 17,57 [14,57; 21,43] | 9.2526E-01 |
| I | III | I ПРКС після лікування | 7,64 [6,14; 10,29] | 4,57 [3,29; 6,14]* | 7.1305E-06 |
| II | III | I ПРКС до лікування | 18,14 [14,57; 19,72] | 17,57 [14,57; 21,43] | 8.1182E-01 |
| II | III | I ПРКС після лікування | 18,43 [16,86; 20,43] | 4,57 [3,29; 6,14]** | 1.9852E-09 |

Примітка:

* – вірогідно в порівнянні з I групою після лікування, $p < 0,05$;

** – вірогідно в порівнянні з II групою після лікування, $p < 0,05$.

Ці значення та показники групи загалом вірогідно відрізнялися від значень в I групі, медіана ПРКС яких дорівнювала 53,5 [43; 72] ($p<0,05$) та I ПРКС – 7,64 [6,14; 10,29] ($p<0,05$) та даних II групи, де показники ПРКС в середньому відповідали 129 [118; 143] ($p<0,05$), I ПРКС – 18,43 [16,86; 20,43] ($p<0,05$). Оцінюючи дані таблиці 5.9, встановлено статистично вірогідну відмінність між показниками актиграфії хворих I та II груп, що доведено за допомогою медіан ПРКС та I ПРКС та розподілів груп загалом ($p<0,05$).

Аналіз даних, отриманих при проведенні актиграфії, що оцінює кількість рухів нижніми кінцівками, доводить позитивний вплив праміпексолу на надмірну рухливість у ногах при СНН. Проте поєднане застосування праміпексолу та зопіклону виявилось ефективнішим, ніж монотерапія праміпексолом як для зменшення денної сонливості, так і для зниження кількості ПРКС.

5.3. Ефективність лікування праміпексолом та зопіклоном хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за даними іммобілізаційного тесту

Вивчаючи динаміку показників IP, виявили (табл. 5.10), що на 4-й тиждень лікування медіана кількості рухів у I групі зменшилася на 41,9%, що вірогідно відрізнялося від показників до лікування ($p<0,05$). Не існує вірогідної різниці за IP між медіанами даних в динаміці лікуванні хворих II групи ($p>0,05$). Оцінюючи ефективність лікування у хворих III групи, встановили статистично вірогідну різницю за цим показником, про що свідчить зниження медіани IP на 73,2% та різних розподілів значень IP у групі до та після лікування ($p<0,05$) (рис. 5.6).

Таблиця 5.10

**Динаміка показників іммобілізаційного тесту у хворих з синдромом
непокоїних ніг на фоні діабетичної поліневропатії в процесі лікування, Ме
[Q 25 %; Q 75 %]**

| Параметри іммобілізаційного тесту | | I група | II група | III група |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------|----------------|-------------------|
| IP | до лікування | 43 [38,5; 48] | 41[33,5; 46,5] | 41[38; 45] |
| | після лікування | 25 [21; 28,5]* | 40[30,5; 46] | 11[10; 13]* |
| | p-value | 2.5803E-08 | 7.0583E-01 | 4.3205E-08 |
| ІРП 30 | до лікування | 13 [11; 17] | 12 [10; 15,5] | 12 [10; 16] |
| | після лікування | 8 [7; 10]* | 12 [10; 14,5] | 3 [3; 4]* |
| | p-value | 5.3373E-07 | 5.7747E-01 | 4.3205E-08 |
| ІРО 30 | до лікування | 30 [26; 33] | 28 [23; 33,5] | 28,5[25; 32] |
| | після лікування | 18 [13,5; 20]* | 27 [22; 32] | 8 [6; 9]* |
| | p-value | 1.9032E-07 | 9.4671E-01 | 4.3205E-08 |
| CIP, сек. | до лікування | 74 [64; 86,5] | 77 [67,5; 89] | 76 [69; 84] |
| | після лікування | 135 [117; 163,5]* | 80 [68; 94]* | 319,5 [270; 354]* |
| | p-value | 2.5803E-08 | 2.4969E-03 | 4.3205E-08 |

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з показниками лікування, $p < 0,05$.

При визначенні кількості рухів упродовж 1 години проведення ІТ виявлено, що в усіх хворих ПРК спостерігалися частіше в останні 30 хвилин ІТ. Так, ІРП 30 у I групі зменшився на 38,5% ($p < 0,05$), у III групі – на 66,7% ($p < 0,05$), що вірогідно відрізнялося від показників до лікування. Враховуючи відсутність статистично достовірних змін IP на фоні лікування у хворих II групи, ІРП 30 у хворих цієї групи теж не змінився ($p > 0,05$). Вивчаючи зміни показника ІРО 30 на фоні лікування, встановили вірогідну різницю у хворих I ($p < 0,05$) та III ($p < 0,05$) груп, де медіана показника знизилася на 40,0% ($p < 0,05$) та 71,9% ($p < 0,05$) відповідно. Не виявлено

статистично вірогідних змін у лікуванні хворих II групи за цим показником ($p > 0,05$).

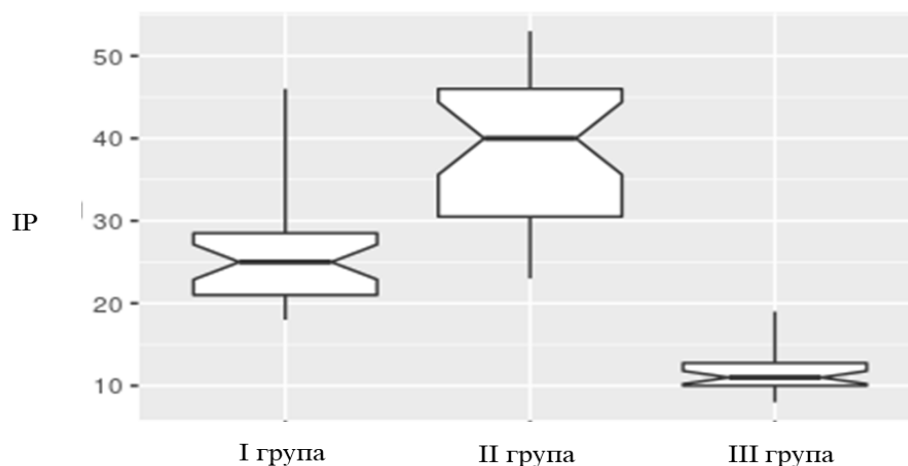


Рис. 5.6. Порівняння груп хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за індексом рухів після лікування.

При визначенні СІР, відзначено вірогідну різницю на фоні лікування в усіх обстежених хворих (рис. 5.7). У хворих I групи медіана інтервалу між рухами збільшилася на 45,2% ($p < 0,05$), III групи – на 76,2% ($p < 0,05$). Незважаючи на відсутність змін у динаміці показників ІТ у хворих II групи, значення СІР у цієї групи пацієнтів на фоні лікування вірогідно відрізнялися (медіана СІР збільшилася на 3,8% сек. та виявлено зміни в розподілах даних всієї групи ($p < 0,05$)).

Вивчаючи показники ІТ після лікування, виявили статистично вірогідну різницю між групами залежно від запропонованої терапевтичної схеми (табл. 5.11).

Порівняння значень ІР засвідчило, що найнижчим після лікування цей показник був у хворих III групи і становив 11 [10; 13] рухів, що вірогідно відрізнялося від показника I та II груп, де медіани ІР становили 25 [21; 28,5] ($p < 0,05$) та 40 [30,5; 46] відповідно ($p < 0,05$). Спостерігаємо вірогідну різницю за ІР між хворими I та II груп ($p < 0,05$). Враховуючи найменше значення ІР у хворих III групи та залежність інших показників ІТ від ІР, встановлюємо статистично вірогідну різницю за значеннями ІРП 30, ІРО 30 та СІР між показниками хворих цієї групи та значеннями I та II груп ($p < 0,05$).

Таблиця 5.11

Порівняння показників груп хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії в динаміці лікування за іммобілізаційним тестом, Ме [Q 25 %; Q 75 %]

| Параметри актиграфії | Група 1 | Група 2 | Група 1 | Група 2 | p-value |
|-----------------------|---------|---------|--------------------|-------------------|------------|
| ІР після лікування | I | II | 25 [21; 28,5]** | 40 [30,5; 46] | 3.6271E-07 |
| | I | III | 25 [21; 28,5] | 11 [10; 13]* | 3.0097E-11 |
| | II | III | 40 [30,5; 46] | 11 [10; 13]** | 1.9528E-11 |
| ІРП30 після лікування | I | II | 8 [7; 10]** | 12 [10; 14,5] | 1.7300E-4 |
| | I | III | 8 [7; 10] | 3 [3; 4]* | 3.9769E-11 |
| | II | III | 12 [10; 14,5] | 3 [3; 4]** | 2.0200E-11 |
| ІРО30 після лікування | I | II | 18 [13,5; 20]** | 27 [22; 32] | 2.8662E-07 |
| | I | III | 18 [13,5; 20] | 8 [6; 9]* | 2.0585E-10 |
| | II | III | 27 [22; 32] | 8 [6; 9]** | 1.8849E-11 |
| СІР після лікування | I | II | 135 [117; 163,5]** | 80 [68; 94] | 5.4540E-08 |
| | I | III | 135 [117; 163,5] | 319.5[270; 354]* | 3.7056E-11 |
| | II | III | 80 [68; 94] | 319.5[270; 354]** | 2.0563E-11 |

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з показником хворих I після лікування, $p < 0,05$;

** – вірогідна різниця в порівнянні з показником хворих II групи після лікування, $p < 0,05$.

Зважаючи на відсутність ефекту від лікування у хворих II групи, відзначаємо вірогідну різницю за показниками ІРП 30, ІРО 30 та СІР, порівнюючи дані I та II груп ($p < 0,05$).

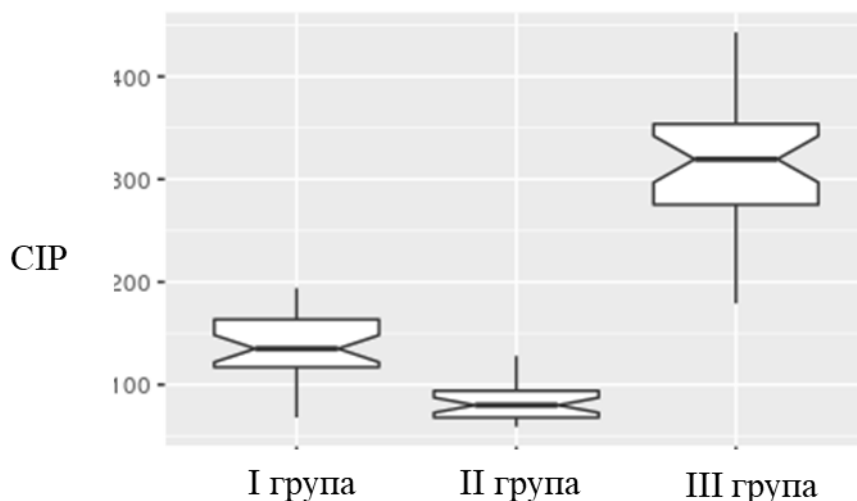


Рис. 5.7. Порівняння груп хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за середнім інтервалом між рухами.

Порівняння значень ІР засвідчило, що найнижчим після лікування цей показник був у хворих III групи і становив 11 [10; 13] рухів, що вірогідно відрізнялося від показника I та II груп, де медіани ІР становили 25 [21; 28,5] ($p < 0,05$) та 40 [30,5; 46] відповідно ($p < 0,05$). Спостерігаємо вірогідну різницю за ІР між хворими I та II груп ($p < 0,05$). Враховуючи найменше значення ІР у хворих III групи та залежність інших показників ІТ від ІР, встановлюємо статистично вірогідну різницю за значеннями ІРП 30, ІРО 30 та СІР між показниками хворих цієї групи та значеннями I та II груп ($p < 0,05$). Зважаючи на відсутність ефекту від лікування у хворих II групи, відзначаємо вірогідну різницю за показниками ІРП 30, ІРО 30 та СІР, порівнюючи дані I та II груп ($p < 0,05$).

З метою удосконалення результатів ІТ хворим з СНН на фоні ДПН після лікування проведено турно-амплітудний аналіз і з'ясовано, що в усіх пацієнтів незалежно від групи турно-амплітудна «хмара» розміщувалася в лівому нижньому куті графіка, як і до проведеного лікування. Відмінністю між групами хворих була кількість точок графіка: у хворих I та III груп після лікування кількість точок турно-

амплітудної «хмари» вірогідно відрізнялася від їх кількості до лікування ($p < 0,05$); у хворих II групи не помічено статистично вірогідної різниці між кількістю точок «хмари» на фоні лікування, що виявлено за допомогою ІР ($p > 0,05$).

Таким чином, результати проведеного обстеження доводять ефективність комбінованого лікування праміпексолом та зопіклоном хворих з СНН на фоні ДПН. ІТ можна вважати додатковим методом діагностики СНН у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДПН, який доповнює запропоновані раніше критерії діагностики СНН. Використання турно-амплітудного аналізу даних ЕМГ при проведенні ІТ дозволило в короткі терміни дослідження діагностувати СНН у цієї групи пацієнтів, провести диференційовану діагностику між ДПН та СНН, коморбідне ДПН у хворих на ЦД 2 типу та оцінити ефективність схем лікування.

Результати розділу відображено в наукових публікаціях автора [22, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 218, 219].

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на те що СНН відносять до поширених захворювань, часто ця патологія залишається неправильно діагностованою. Труднощі у постановці діагнозу пов'язані як з низькою обізнаністю лікарів, так і з незвичним і певною мірою недостатньо специфічним характером скарг хворих, що можуть бути і при інших захворюваннях [10, 12, 52, 92]. Вдень, коли пацієнти приходять до лікаря, прояви СНН є мінімальними, а за описами скарг патологію сприймають як проблему з судинами, суглобами чи периферичними нервами. Повертаючись додому, пацієнти бояться наближення ночі через повторення симптомів. Також необхідно враховувати, що типові для СНН сенсомоторні розлади часто не є домінуючими в клінічній картині і, відповідно, хворі не акцентують на них у своїх скаргах. На перший план виступають вторинні або асоційовані з СНН розлади. За даними ряду досліджень [64, 70, 85, 152, 155], до частих ускладнень СНН відносять тривожно-депресивні розлади, обмеження побутової та соціальної активностей, погіршення сну, що призводять до зниження якості життя хворих. Саме з такими неспецифічними для СНН скаргами пацієнти інколи звертаються до лікарів, не отримуючи відповідей на запитання. Більше 75% хворих з СНН скаржаться на розлади сну, що включають утруднене первинне і повторне засинання, переривистий сон внаслідок рухових феноменів у ногах [13, 66, 137, 200]. Нерідко ведучими в скаргах хворих являються тривожно-депресивні розлади, вони можуть бути асоційовані із зниженням побутової і соціальної активностей, а деколи, і когнітивними порушеннями [6, 207, 211]. Їх поява на фоні порушень сну часто не усвідомлюються хворими. У зв'язку з цим лікар повинен бути особливо уважний при опитуванні пацієнтів.

Постановка діагнозу СНН потребує виключення ряду захворювань, при яких спостерігається неповна відповідність основним критеріям СНН (артропатії, радикулопатії, судинні захворювання, фіброміалгії, прийом лікарських препаратів, що провокує СНН), а також ряду СНН-маскуючих синдромів, які практично повністю відповідають основним 4 критеріям патології (периферичні

поліневропатії, зокрема діабетична; крампі; акатизія; позиційний дискомфорт). Хоча слід пам'ятати, що всі ці стани можуть, з одного боку імітувати СНН, а з іншого – бути причиною вторинних форм захворювання [10, 12, 17, 73].

Зв'язок СНН з ЦД тривало обговорюється в літературі [68, 83, 125]. Це зумовлено високою поширеністю СНН серед хворих з ЦД у порівнянні із загальною популяцією [169, 236]. Одні дослідники вважають, що ДПН є фактором ризику розвитку СНН і цим пояснюють частіші випадки СНН серед хворих з ЦД, інші висловлюють думку про дофамінергічний вплив ЦД 2 типу і відповідно пов'язану з ним більшу поширеність захворювання, особливо у пацієнтів з ЦД 2 типу [84, 143, 169].

Труднощі пов'язані не тільки з постановкою діагнозу, але й із призначенням адекватного лікування. За результатами іноземних досліджень, найбільш частими лікарськими препаратами, що призначалися при СНН, були якраз ті, які могли посилювати його симптоми [10, 14, 41].

Відомо, що частина пацієнтів з ДПН і симптомами, які є дуже схожими до СНН, не відчують полегшення від препаратів для зняття нейропатичного болю. Такі спостереження зумовили пошук інших причин неспокою та неприємних відчуттів у ногах у хворих з ДПН, оскільки ці пацієнти часто залишаються без коректного діагнозу та ефективного лікування. Виникало питання: чи не «маскує» в цьому випадку ДПН симптоми СНН?

Метою нашого дослідження було удосконалення діагностичних критеріїв та підвищення ефективності лікування синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією на підставі вивчення особливостей клінічних та електрофізіологічних показників.

Критерії включення в дослідження: хворі з ЦД 1 і 2 типів, ускладненим ДПН симптомної стадії.

Критерії виключення з дослідження: хворі з ДПН в гострій період трофічних виразок та з ампутованою стопою; пацієнти з іншими видами поліневропатій; хворі з порушеннями сну, при яких виникають рухи ногами уві сні (нарколепсія, сонні апное, розлади поведінки під час REM-фази сну, крампі); пацієнти з онкологічними

захворюваннями в анамнезі; пацієнти із залізодефіцитною анемією; хворі з перенесеними гострими порушеннями мозкового кровообігу; пацієнти з генералізованим тривожним розладом, акатизією (спричиненою прийомом нейролептиків антидепресантів, антиконвульсантів, опіоїдів), крамплі та позиційним дискомфортом.

Дослідження проводилось на базі ендокринологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, хірургічного та неврологічного відділень Івано-Франківської міської клінічної лікарні №1. Підбір пацієнтів проводився в період їх перебування в стаціонарі, де проводилося базове лікування. В подальшому відбувались 2 візити із обстеженням пацієнтів: 1) хворих з ДПН через 21 день після базової терапії; 2) хворих з ДПН та виявленим у них СНН через 30 днів після проведеного специфічного лікування.

У процесі дослідження було проведено опитування 378 хворих з ЦД 1 і 2 типів і з'ясовано, що в 211 (55,8%) з них був наявний больовий синдром і/або затерпання, або/та інші неприємні відчуття в ногах, що виникали переважно в спокої/вночі і полегшувалися/зникали під час рухів кінцівками. У всіх цих пацієнтів діагностовано ДПН. Серед них було 125 чоловіків, 86 жінок віком від 29 до 65 років (середній вік – 53 [42; 61] роки). ДПН ІА стадії діагностовано у 115 (54,5%) хворих, ІБ – у 36 (17,1%) хворих, ІІІ стадії – у 60 (28,4%) пацієнтів.

Вивчаючи скарги 211 хворих з ДПН, виявили, що їх вираженість залежала від стадії ДПН. Так, неприємні відчуття в кінцівках турбували 115 (100%) хворих з ДПН ІА стадії, 60 (100%) хворих з ДПН ІІІ стадії та 23 (63,9%) хворих з ДПН ІБ стадії. На біль у ногах скаржилися 114 (99,1%) хворих з ДПН ІА стадії, 36 (100%) хворих з ДПН ІБ стадії та 29 (48,3%) пацієнтів з ДПН ІІІ стадії. Мерзлякуватість стоп спостерігалася у 88 (86,5%) пацієнтів з ДПН ІА стадії, у 29 (80,6%) хворих з ДПН ІБ стадії та 49 (81,7%) хворих з ДПН ІІІ стадії. Слабість у ногах турбувала лише 36 (100%) хворих з ДПН ІБ та 53 (88,3%) хворих з ДПН ІІІ стадії. Затруднення при ходьбі у хворих з ДПН ІА стадії не зустрічалось. Даний симптом виявлено у 30 (83,3%) хворих з ДПН ІБ стадії та 56 (93,3%) хворих з ДПН ІІІ стадії. Наявність трофічних виразок та ампутацій пальців в анамнезі спостерігалися лише

у хворих з ДПН III стадії. порушення сну турбували 82 (71,3%) хворих з ДПН IА стадії, 32 (88,9%) пацієнтів з ДПН IБ стадії та 35 (58,3%) хворих з ДПН III стадії. На надмірну рухливість ніг скаржилися 91 (79,1%) пацієнт з ДПН IА стадії, 28 (77,8%) хворих з ДПН IБ стадії та 52 (86,7%) хворих з ДПН III стадії.

За результатами неврологічного огляду хворих з ДПН виявлено, що в усіх переважали чутливі порушення на нижніх кінцівках. Першими страждали температурна і больова чутливість, їх зниження спостерігалось у 204 (96,7%) і 199 (94,3%) хворих відповідно. Гіпестезію тактильної чутливості виявлено у 125 (59,2%) пацієнтів, вібраційної – у 145 (48,7%) хворих. Суглобово-м'язове відчуття страждало лише у 33 (15,6%) хворих. У всіх пацієнтів з ДПН діагностовано відсутність ахілових рефлексів, зниження колінних рефлексів відмічено у 200 (94,8%) хворих, їх відсутність у 84 (39,9%) пацієнтів. Легкі дистальні парези діагностовано у 89 (42,2%) хворих, гіпотонія м'язів гомілок – у 112 (53,1%) пацієнтів. У 177 (83,9%) хворих домінували вегетативні розлади. У 25 (11,9%) пацієнтів спостерігалось зниження конвергенції і акомодатції, у 48 (22,8%) хворих відмічалися знижені фотореакції, у 13 (6,2%) пацієнтів виявлено асиметрію носогубних складок та у 15 (7,1%) хворих діагностовано девіацію язика в ту чи іншу сторону.

Проведено лікування 211 хворих з ДПН препаратами базової терапії, що включали цукорзнижуючі препарати, призначені ендокринологом; аторвакор в дозі 20-40 мг по 1 таблетці один раз на добу під контролем ліпідограми; діаліпон турбо 1,2% 50,0 мл доведено краплинно впродовж 10 днів, з 11-го по 30-й день – перорально в дозі 300 мг по 1 капсулі двічі на добу; вітаксон 2,0 мл дом'язово впродовж 10 днів, з 11-го по 30-й день – перорально по 1 таблетці двічі на добу та габантином в дозі 300 мг по 1 таблетці двічі на добу з поступовою титрацією на 300 мг кожних 3 дні і досягненням максимуму (2,4 г на добу) залежно від віку хворих, індивідуальної реакції на препарат та появи ефекту. Виявлено, що лише 56 (26,5%) пацієнтів відзначили відсутність попередніх скарг, 63 (29,9%) хворі вказували на незначне покращення при застосуванні габапентину, у решти – 92 (43,6%) пацієнтів, які не відчули покращення від стандартного лікування, було

запідозреноно СНН, а використання основних діагностичних критеріїв СНН дало можливість підтвердити цей діагноз.

Аналізуючи літературні джерела про поширеність СНН серед хворих з ЦД (17-25%) і отримані результати власних досліджень (43,6%), можна думати про гіпердіагностику захворювання. Проте у цей відсоток входили і хворі з ДПН, у яких були схожі симптоми з СНН. Враховуючи показання 378 опитаних з ЦД, з яких відбирали пацієнтів з неприємними відчуттями і надмірною рухливістю в ногах, поширеність СНН зменшилася до 24,3%, що відповідало результатам інших досліджень [169,236].

Серед 92 хворих з виявленим СНН на фоні ДПН було 50 чоловіків і 42 жінки (середній вік – 54 [43; 64] роки). ЦД 1 типу виявлено у 3 (3,3%) хворих, ЦД 2 типу – у 89 (96,7%) пацієнтів, що корелює з даними літератури про більшу поширеність СНН серед хворих з ЦД 2 типу [83, 125]. ДПН ІА стадії діагностовано у 51 (55,4%) хворого, ІБ – у 13 (14,1%) хворих, ІІІ стадії – у 28 (30,4%) хворих. У 9 (9,8%) пацієнтів виявлено легкий ступінь СНН, у 69 (75,0%) – помірний ступінь СНН, у 12 (13,0%) хворих діагностовано важкий і у 2 (2,2%) хворих спостерігався дуже важкий ступінь СНН.

Порівнюючи симптоми хворих з ДПН та СНН на фоні ДПН, з'ясували, що більшість скарг були спільними і віддиференціювати СНН та ДПН за такими ознаками було складно. Так, неприємні відчуття у кінцівках спостерігалися у 119 (100%) хворих з ДПН та 92 (100%) хворих з СНН на фоні ДПН ($p>0,05$); болі в ногах турбували 104 (87,4%) хворих з ДПН та 75 (81,5%) хворих з СНН на фоні ДПН ($p>0,05$); поява вищеописаних скарг при тривалому сидінні спостерігалася у 58 (48,7%) хворих з ДПН та 48 (52,2%) пацієнтів з СНН на фоні ДПН ($p>0,05$). Хоча, за результатами наших досліджень, у хворих з СНН на фоні ДПН переважали рухи кінцівками уві сні (83 (90,2%) хворих з СНН на фоні ДПН проти 8 (6,7%) хворих з ДПН без СНН) ($p<0,05$); необхідність у ходьбі вночі (55 (59,8%) хворих з СНН на фоні ДПН проти 4 (3,4%) хворих з ДПН) ($p<0,05$); часті нічні пробудження (74 (80,4%) хворих з СНН на фоні ДПН проти 22 (18,5%) хворих з ДПН) ($p<0,05$); сонливість вдень (73 (79,3%) хворих з СНН на фоні ДПН проти 41 (34,5%) хворих

з ДПН) ($p < 0,05$). Такі показники дають можливість диференціювати патології. Надмірна рухова активність, яка вважається одним із патогномонічних симптомів СНН і наявна в усіх пацієнтів з СНН на фоні ДПН, спостерігалася і в 79 (66,4%) хворих з ДПН, тому відрізнити патології за цим симптомом було практично неможливо.

Вивчаючи детальніше скарги хворих з СНН на фоні ДПН, виявили закономірність вираженості симптомів від ступеня важкості захворювання. Так у всіх пацієнтів з легким ступенем СНН виникали скарги на неприємні відчуття в ногах, недостатній сон, надмірну рухову активність, болі в ногах турбували 4 (44,4%) хворих. Пацієнтів з помірним ступенем СНН, окрім вищезгаданих скарг, турбували рухи кінцівками уві сні (68 (73,9%) хворих), часті нічні пробудження (60 (65,2%) хворих), потреба у ходьбі вночі (41 (44,6%) хворий), денна сонливість (58 (63,0%) хворих). Хворі з важким та дуже важким ступенями СНН вказували на всі перераховані скарги, проте такі симптоми виникали у них не тільки перед сном і вночі, а й удень (при відпочинку). У клінічній картині таких пацієнтів на перший план виступали тривожні розлади, ймовірно, через поганий сон та постійне рухове занепокоєння. Ці спостереження підтверджують публікації ряду авторів [10, 82], де вказано, що не завжди на перший план виступають типові для СНН симптоми, а інколи хворі звертаються із скаргами на поганий настрій, розлади сну, що призводять до зниження концентрації уваги, появи загальної слабості, дратівливості. На фоні таких проблем у хворих виникають тривога і депресія. Можливо, це пацієнти з важким ступенем СНН та довшою тривалістю захворювання. Тривожно-депресивні розлади у них часто сприймають як первинну проблему і призначають антидепресанти, які не впливають на первинні механізми захворювання та не приносять полегшення хворим.

Зв'язок між емоційними розладами і СНН широко дискутується в літературі [11, 66, 120, 213]. З одного боку, СНН може сприяти виникненню депресії через порушення сну, з іншого – лікування антидепресантами хворих з легкими формами СНН може посилювати прояви хвороби [195]. За спостереженнями деяких

дослідників, нерідко пацієнти з СНН отримують неефективне лікування, а призначення антидепресантів та нейролептиків значно погіршує їх стан [1].

Слід враховувати, що з прогресуванням захворювання симптоми СНН виникають і вдень, що робить хворих асоціальними, обмежує відвідування ними масових заходів і призводить до погіршення якості життя.

Отримані нами результати засвідчують, що симптоми хворих з ДПН можуть повністю відповідати основним діагностичним критеріям пацієнтів із СНН, (оскільки всі ці відчуття є суб'єктивними), тому відрізнити обидві патології за клінічними характеристиками дуже складно. Подібні спостереження прослідковуються і в іноземних дослідженнях [10, 64, 68]. Тому поставало питання пошуку нових критеріїв диференційної діагностики СНН-маскуючих синдромів. Саме результат відсутності ефекту від застосування габапентину у хворих з ДПН наштовхнув на думку про маскування чи поєднання патологій та необхідність детальнішого спостереження за такими пацієнтами.

У подальшому 92 хворі з СНН на фоні ДПН були поділені на 3 групи методом випадкових чисел.

I група (n=31) – отримували праміпексол – праміпекс у дозі 0,125 мг за 2-3 години до сну з подальшою титрацією на 0,125 мг кожні 5 днів з досягненням максимальної дози – 0,75 мг упродовж 30 днів.

II група (n=31) – отримували зопіклон – соннат у дозі 7,5 мг по 1 таблетці перед сном упродовж 30 днів.

III група (n=30) – комбіноване застосування праміпексолу та зопіклону за вказаними схемами впродовж 30 днів.

Контрольну групу складали 25 практично здорових осіб (13 чоловіків та 12 жінок, середній вік – 47 [43; 52] років) без проявів ЦД і СНН та тяжкої соматичної патології в анамнезі.

Для визначення динаміки призначеного лікування хворих опитували за шкалою СНН-6, що давало змогу оцінювати якість сну, денні та нічні симптоми захворювання. Опитування хворих з СНН на фоні ДПН до проведеного лікування виявило, що показники шкали були різними залежно від ступеня важкості СНН.

Оцінюючи важкість симптомів хвороби в різні періоди доби, зауважили, що в усіх хворих вони переважали ввечері перед сном та в нічний час. Так, у хворих з легким ступенем СНН медіана важкості симптомів перед сном становила 5 [4; 6,5] балів, що вірогідно відрізнялося від показників хворих з помірним, важким та дуже важким ступенями СНН, медіана яких становила 7 [5,5; 8] балів ($p<0,05$), 8 [7; 8,5] балів ($p<0,05$) та 9,5 [9; 10] бала ($p<0,05$) відповідно. Найбільш вираженими симптоми хвороби в нічний час були у хворих з важким та дуже важким ступенями СНН, медіана яких становила 7,5 [6; 8] та 8,5 [8; 9,5] бала. Спостерігається вірогідна різниця за цим показником між хворими з важким і дуже важким ступенями СНН та легким і помірним ступенями захворювання, медіана яких відповідала 3,5 [3; 5] бала ($p<0,05$) та 5 [4; 6] балам ($p<0,05$) відповідно. Вдень у спокої та під час активної діяльності у хворих з легким ступенем СНН не помічено симптомів захворювання. У хворих з помірним ступенем медіана вираженості симптомів удень у спокої становила 2 [1,5; 3] бали, що вірогідно відрізнялося від показників пацієнтів з важким і дуже важким ступенями СНН, медіана яких дорівнювала 6,5 [5; 7,5] бала ($p<0,05$) та 8 [7; 9] балів ($p<0,05$). Порівнюючи стан хворих з різними ступенями СНН за задоволенням сном, виявили, що найбільшою медіана цього показника спостерігалася у хворих з дуже важким ступенем СНН та відповідала 9 [8; 9,5] балам, що вірогідно відрізнялося від показників у хворих з легким, помірним та важкими ступенями СНН, медіана яких становила 4 [3; 5,5] бали ($p<0,05$) 5,5 [4,5; 6] бала ($p<0,05$) та 7,5 [6; 8,5] бала ($p<0,05$) відповідно.

Вивчаючи показники шкали в динаміці лікування зауважили, що важкість симптомів перед сном у хворих I групи зменшилася з 7 [5,5; 8] балів до 5 [4; 7] балів ($p<0,05$), у хворих II групи не змінилася (7 [5,5; 8] балів до лікування проти 7 [5; 8] балів після лікування) ($p>0,05$). Відзначено вірогідну різницю за цим показником у хворих III групи, медіана яких до лікування становила 7 [5; 9] балів, а після лікування – 2 [1; 2] бали ($p<0,05$). Вираженість симптомів уночі в динаміці лікування змінилася в усіх групах. У хворих I групи медіана показника знизилася з 5 [4; 7] до 2 [2; 4] балів ($p<0,05$), II групи – з 6 [5; 7] до 5 [3,5; 5,5] балів ($p<0,05$), III групи – з 6 [3; 8] балів до 1 [0; 2] балу ($p<0,05$). На важкість симптомів вдень у

спокої не вплинуло лікування хворих II групи, оскільки не зафіксовано різниці у медіанах показників до та після лікування ($p > 0,05$). Найефективнішим щодо важкості симптомів удень у спокої виявилось лікування в III групі, де медіана знизилася з 4 [2; 6] до 0 [0; 1] балів ($p < 0,05$). Беручи до уваги показники шкали, що пов'язані з неспокоєм, рухливістю, дискомфортом у ногах та вираженістю їх у різний період доби, з'ясували, що лікування в I та III групах було найбільш дієвим. Тобто монотерапія праміпексолом, відповідно до шкали СНН-6, виявилася ефективною щодо зменшення рухових проявів захворювання, що підтверджується іншими дослідженнями [68, 181]. Вивчення показників задоволення сном у динаміці лікування не виявило вірогідної різниці у показниках I групи, медіана яких після лікування становила 5,5 [4; 8] бала проти 6 [5; 8] балів до лікування ($p > 0,05$). Спостерігається тенденція до зниження медіани цього показника у хворих II групи на фоні лікування зопіклоном (6 [5; 8] балів до лікування проти 5 [3,5; 6,5] балів після лікування ($p < 0,05$)). Згідно із запропонованими терапевтичними схемами, найбільше зниження показника задоволення сном спостерігалось у хворих III групи, що отримували комбіноване лікування, медіана яких до лікування відповідала 6,5 [4; 8] балам на противагу 1 [0; 2] балу після лікування ($p < 0,05$). Отже, праміпексол у комбінації із зопіклоном не тільки зменшував неспокій і рухливість у ногах, а й покращував сон хворих, про що свідчать показники шкали.

Враховуючи негативний вплив патології на якість життя хворих, усіх пацієнтів з СНН на фоні ДПН до та після проведеного лікування опитували за шкалою якості життя при СНН. Виявлено, що до лікування медіана показника якості життя становила 40 [32; 47] балів, що суттєво відрізнялося від задовільної якості життя згідно з опитувальником ($p < 0,05$). Проте бали шкали були різними залежно від ступеня важкості захворювання. У хворих з легким ступенем СНН медіана індексу шкали відповідала 48 [42; 52] балам та достовірно відрізнялася від показника хворих з помірним (38 [30; 44] балів) ($p < 0,05$), важким (26 [18; 32] балів) ($p < 0,05$) та дуже важким (12 [8; 16] балів) ($p < 0,05$) ступенями СНН.

На фоні проведеного лікування зміни в показниках шкали якості життя при СНН залежали від запропонованої терапії. Зокрема, у хворих I групи медіана шкали

збільшилася до 44 [30; 49] балів у порівнянні із 40 [25; 44] балами до лікування ($p < 0,05$), проте це не відповідало задовільній якості життя згідно з нормами шкали. У пацієнтів II групи не помічено вірогідної різниці за медіанами шкали до та після проведеного лікування (40 [32; 49] балів після лікування проти 40 [34; 47] балів до лікування) ($p > 0,05$). У хворих III групи медіана шкали збільшилася із 37 [24; 44] до 61 [54; 66] бала ($p < 0,05$), що також статистично достовірно відрізнялося від показників в I і II групі після лікування ($p < 0,05$).

Не дивлячись на те, що характер скарг при СНН достатньо специфічний, пацієнти рідко вказують на зв'язок сенсомоторних порушень та розладів сну. Хоча їх не відносять до основних діагностичних критеріїв СНН. Більшість хворих із СНН скаржилися на проблеми зі сном [12, 56, 78, 137]. Вони обумовлені циркадною ритмічністю захворювання і посиленням його симптомів з 22 до 2 години ночі. У зв'язку з вимушеною руховою активністю пацієнти скаржаться на утруднене засинання (більше 30 хвилин), часті нічні пробудження, що призводять до недостатнього сну та виникнення денної сонливості.

Порушення сну вважається головним наслідком СНН важкого ступеня. Скарги на розлади сну, особливо у хворих старшого віку, часто не викликають настороженості лікарів у плані пошуку причин інсомнії, бо вони пов'язують її з віком, стресом та ін. Тому снодійні препарати інколи призначаються без потреби, не в'яснивши причин порушення сну [1, 64, 109].

У зв'язку з цим усіх хворих з СНН на фоні ДПН до та після проведеного лікування опитували за шкалою сонливості Epworth для виявлення динаміки проведеної терапії. Відзначено вірогідну різницю при порівнянні показників шкали хворих, медіана яких до лікування становила 7 [4,5; 8] балів, та ПЗО, медіана яких відповідала 1,5 [0,5; 2] бала ($p < 0,05$).

У хворих I групи на фоні лікування праміпексолом спостерігалось зменшення денної сонливості, про що свідчить зниження медіани показника з 7 [5,5; 9] балів до 6 [4; 7] балів ($p < 0,05$). Незважаючи на зменшення медіани показника, бал шкали після лікування у I групі відповідав помірній сонливості, хворі продовжували скаржитися на утруднене засинання, часті нічні пробудження, що призводили до

денної сонливості. Більш вираженим цей симптом був у хворих, у яких тривалість СНН була довшою, та у пацієнтів старшого віку, що корелює з показниками іноземних дослідників [98].

На думку деяких авторів [80, 93, 118, 134], праміпексол, зменшуючи сенсомоторні прояви захворювання, мав би опосередковано впливати і на сон хворих, покращуючи його. Проте, за результатами діагностичних шкал (шкали сонливості Epworth та шкали СНН-6), в обстежених нами хворих показники денної сонливості та задоволення сном на фоні монотерапії праміпексолом не змінилися. Очевидно, праміпексол, зменшуючи неспокій у ногах, не впливає на механізми порушення сну у хворих із симптоми СНН.

У хворих II групи показник денної сонливості за шкалою Epworth на фоні терапії зопіклоном вірогідно не змінився, його медіана після лікування становила 6,5 [5; 9] бала проти 7 [6; 9] до лікування ($p > 0,05$). Зопіклон, не впливаючи на патогенетичні механізми захворювання, тобто не зменшуючи руховий неспокій у ногах, не покращив сон хворих. Незважаючи на тенденцію до зниження показників задоволення сном та денної сонливості за шкалою СНН-6, лікування снодійним препаратом в монотерапії СНН не дало позитивного ефекту щодо зменшення денної сонливості.

Оцінюючи лікування хворих III групи за шкалою сонливості, відмічено вірогідну різницю між отриманими результатами: медіана індексу сонливості зменшилася до 2 [2; 4] балів і вірогідно відрізнялася від показника до лікування, що становив 7 [4; 9] балів ($p < 0,05$). Отже, комбіноване лікування праміпексолом та зопіклоном виявилось найефективнішим щодо зменшення денної сонливості у хворих з СНН на фоні ДПН, що підтверджують результати за шкалою сонливості Epworth.

Отримані результати щодо динаміки лікування хворих з СНН на фоні ДПН за діагностичними шкалами потребували підтвердження інструментальними методами дослідження.

Відомим способом діагностики СНН є полісомнографія [130, 227]. Незважаючи на багатофункціональність та інформативність цього методу для

визначення динаміки лікування хворих, не виникало необхідності в ряді обстежень, які можна робити за допомогою полісомнографа. Тому найбільш близькими та обраними за прототип у нашому дослідженні були ІТ та актиграфія.

Оскільки чутливі симптоми СНН через їх суб'єктивність інколи оцінити та правильно інтерпретувати важко, зусилля цих методик були зосереджені на виявленні рухових симптомів. Згідно з даними опрацьованої літератури, близько 55% хворих з помірним і важким ступенем СНН відчують симптоми і вдень [68, 181]. Хворі підвищують фізичну активність з метою полегшення симптомів СНН. Тому симптоми СНН вдень також повинні бути враховані й оцінені.

Для визначення денних проявів захворювання всім хворим та контрольній групі проводили ІТ. Вивчення ІР, виявило вірогідну різницю за його медіаною між хворими з СНН на фоні ДПН до лікування (42 [38; 46]) та ПЗО (8 [7; 9]) ($p < 0,05$). Встановлено, що у хворих з СНН на фоні ДПН переважали рухи ногами в останні 30 хвилин проведення обстеження, натомість у контрольній групі такої закономірності не спостерігалось. Визначаючи СІР, довели вірогідну різницю між обстеженими хворими до лікування та контрольною групою (медіана хворих з СНН на фоні ДПН становила 76 [67; 87] сек проти медіани ПЗО, що відповідала 440 [388; 502] сек. ($p < 0,05$)).

Вивчення динаміки показників ІТ в обстежених хворих на фоні лікування виявило, що медіана ІР у хворих І групи знизилася із 43 [38,5; 48] до 25 [21; 28,5] ($p < 0,05$). Рухи ногами переважали в останні 30 хвилин проведення ІТ. ІРП 30 у І групі зменшився з 13 [11; 17] до 8 [7; 10] ($p < 0,05$), ІРО 30 – з 30 [26; 33] до 18 [13,5; 20] ($p < 0,05$). Також встановлено вірогідну різницю за СІР у хворих даної групи в динаміці лікування (медіана показника після лікування становила 135 [117; 163,5] сек. проти 74 [64; 86,5] сек. до лікування ($p < 0,05$)). Вказані результати корелюють з даними отриманими при опитуванні хворих за клінічними шкалами, та ще раз підтверджують позитивний вплив праміпексолу на рухові прояви СНН.

Результати лікування у хворих ІІ групи не вказують на вірогідну різницю за ІР, медіана якого після лікування відповідала 40 [30,5; 46] проти 41 [33,5; 46,5] до

лікування ($p > 0,05$). Відповідно не спостерігається вірогідної різниці за ІРП 30 та ІРО 30 в динаміці лікування у хворих цієї групи ($p > 0,05$).

Згідно з проведеним ІТ найбільш виражена позитивна динаміка спостерігалася у хворих ІІІ групи, що отримували комбіноване лікування праміпексолом та зопіклоном. Зокрема, медіана ІР знизилася з 41 [38; 45] до 11 [10; 13] ($p < 0,05$). Відповідно відзначено вірогідне зниження ІРП 30, медіана якого становила 12 [10; 16] до лікування проти 3 [3; 4] після лікування ($p < 0,05$). Хоча кількість рухів була більшою в другій половині ІТ, спостерігалось зменшення ІРО 30 з 28,5 [25; 32] до 8 [6; 9] ($p < 0,05$). Внаслідок зменшення кількості рухів протягом обстеження, відмічалось збільшення СІР в динаміці лікування (медіана до лікування відповідала 76 [69; 84] сек. проти 319,5 [270; 354] сек. після лікування ($p < 0,05$)).

Доведену більшу ефективність поєднаного лікування праміпексолом та зопіклоном на рухові прояви хвороби у порівнянні з монотерапією праміпексолом можна пояснити тим, що зопіклон, покращуючи сон хворих, водночас зменшував їх тривожність, покращував емоційний фон, що сприяло зменшенню рухливості в ногах. Можливо, емоційна нестабільність, постійна напруга і тривога хворих могли підсилювати рухові симптоми СНН. Тому, незважаючи на прийом праміпексолу, у деяких хворих, особливо з важким ступенем СНН, зберігалася надмірна рухливість у кінцівках, що доведено за допомогою ІТ.

З метою удосконалення оцінки результатів ІТ хворим з СНН на фоні ДПН, ПЗО контрольної групи та 43 хворим з ДПН без ознак СНН проводився турно-амплітудний аналіз даних ЕМГ, за допомогою якого виявлено, що у пацієнтів з СНН на фоні ДПН розташування точок турно-амплітудного аналізу було наближене до показників контрольної групи. В обох випадках турно-амплітудна «хмара» локалізувалася у 1 полі графіку. У хворих з ДПН без СНН відмічалось зміщення «хмари» в сторону більшої амплітуди і меншої частоти: у 10 хворих концентрація точок переважала в 4 полі, у 26 – «хмара» розміщувалася в межах 7 поля, у 7 пацієнтів – в межах 10 поля турно-амплітудного графіку.

Отже запропонована методика дозволяє диференціювати причини патологічної аферентації в нижніх кінцівках. За даними літератури, відрізнити ДПН від СНН досить складно, так як ці хворі зазвичай відповідають діагностичним критеріям СНН [69; 84]. Запропоновані вище ознаки диференціальної діагностики СНН і ДПН інколи можуть бути суб'єктивними, тому турно-амплітудний аналіз інтерференційної ЕМГ може бути запропонований як додатковий диференціально-діагностичний критерій даних нозологій.

Проведення турно-амплітудного аналізу після лікування хворим з СНН на фоні ДПН дало можливість підтвердити генез патологічної рухливості в нижніх кінцівках. У всіх хворих, незалежно від групи, турно-амплітудна «хмара» з вираженою інтенсивністю розміщувалася в лівому сегменті графіка. Відмічено вірогідну різницю у кількості точок турно-амплітудної «хмари» в динаміці лікування у хворих I та III груп ($p < 0,05$); враховуючи відсутність вірогідних змін у медіані ІР серед хворих II групи, кількість точок «хмари» на фоні лікування теж не змінилася ($p > 0,05$).

Нічні симптоми хвороби оцінювали за допомогою актиграфії, порівнюючи значення ПРКС у хворих з СНН на фоні ДПН до проведеного лікування та ПЗО контрольної групи. Медіана ПРКС у хворих з легким ступенем СНН відповідала 36 [35; 37], що вірогідно відрізнялося від показника ПЗО, медіана яких становила 22 [14; 27] ($p < 0,05$). Кількість рухів ногами вночі прямо пропорційно залежала від ступеня важкості СНН. Так, у хворих з помірним ступенем СНН медіана ПРКС становила 123 [109,5; 127,5], що статистично вірогідно відрізнялося від контрольної групи ($p < 0,05$) і хворих з легким ($p < 0,05$), важким (медіана ПРКС дорівнювала 154,5 [152; 162]) ($p < 0,05$) та дуже важким ступенями СНН (медіана ПРКС становила 178,5 [173; 184]) ($p < 0,05$). Оскільки значення І ПРКС залежить від кількості ПРКС, відзначаємо вірогідну різницю, порівнюючи І ПРКС контрольної групи (медіана – 3,14 [2; 3,86]) та хворих із легким (медіана – 5,145 [5; 5,29]) ($p < 0,05$), помірним (медіана – 17,57 [15,64; 19,64]) ($p < 0,05$), важким (медіана – 22,085 [21,71; 23,14]) ($p < 0,05$) та дуже важким ступенями СНН (медіана – 25,5 [24,71; 26,29]) ($p < 0,05$) відповідно.

При проведенні ІТ хворим з СНН на фоні ДПН через 30 днів після лікування спостерігалось зниження кількості ПРКС у хворих І та ІІ груп. Зокрема, медіана ПРКС у І групі знизилася з 123 [108,5; 143] до 53,5 [43; 72] ($p < 0,05$). Відповідно діагностуємо вірогідне зниження І ПРКС при монотерапії праміпексолом (медіана І ПРКС зменшилася з 17,57 [15,5; 20,43] до 7,64 [6,14; 10,29] ($p < 0,05$). Отже, лікування праміпексолом виявилось ефективним щодо зменшення нічних рухових симптомів захворювання, незважаючи на те, що І ПРКС у хворих цієї групи після лікування не відповідав нормі.

Лікування хворих ІІ групи не вплинуло на рухові порушення в кінцівках, що доведено за допомогою актиграфії. Не помічено вірогідної різниці за ПРКС на фоні лікування зопіклоном. Так, медіана ПРКС до лікування становила 127 [102; 138], після лікування – 129 [118; 143] ($p > 0,05$). Подібні зміни спостерігалися і при визначенні І ПРКС, медіана якого до лікування дорівнювала 18,14 [14,57; 19,72] проти 18,14 [14,57; 19,72] після проведеної терапії ($p > 0,05$).

Дослідження динаміки результатів актиграфії виявило вірогідне зниження її показників після проведеного лікування у хворих ІІІ групи. Зокрема, медіана ПРКС після комбінованого лікування праміпексолом та зопіклоном відповідала 32 [23; 43] проти 123 [102; 150] до лікування ($p < 0,05$). Також діагностовано вірогідне зменшення І ПРКС у хворих цієї групи, що після лікування становив 4,57 [3,29; 6,14] проти 17,57 [14,57; 21,43] до лікування ($p < 0,05$). Слід зауважити, що медіана І ПРКС у хворих ІІІ групи після лікування відповідала нормі та вірогідно не відрізнялася від показників ПЗО ($p > 0,05$).

Результати проведеної актиграфії у хворих з СНН на фоні ДПН корелювали з даними, отриманими від проведеного ІТ, оскільки обидві методики були спрямовані на визначення рухових симптомів захворювання. Актиграфія ще раз довела ефективність застосування праміпексолу у хворих з СНН, що підтверджує численні дослідження в цьому напрямку [43, 93, 144, 148, 228]. Поєднане застосування зопіклону у хворих ІІІ групи показало найбільш дієвий результат у зменшенні рухових проявів захворювання.

Таким чином, проведені нами дослідження, як і дослідження інших авторів [78, 140, 148], підтвердили, що застосування праміпексолу при лікуванні хворих з СНН на фоні ДПН зменшує кількість ПРК та ПРКС, однак загалом не покращує якості сну, що підтверджує проведене опитування за шкалою СНН-6 та шкалою сонливості Epworth. Натомість використання зопіклону зумовлює зменшення денної сонливості, але не впливає на частоту рухових проявів СНН. Найефективнішим виявилось лікування хворих з СНН на фоні ДПН при поєднаному застосуванні праміпексолу та зопіклону, що впливало не тільки на зменшення не тільки рухових проявів захворювання, а й на покращення якості сну, що позитивно відбивалося на якості життя хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуальної задачі сучасної неврології – покращення діагностики СНН у хворих з ДПН шляхом уточнення діагностичних ознак даного захворювання завдяки комплексному клініко-електрофізіологічному дослідженню та оптимізації лікування засобами патогенетичної терапії.

1. Виявлено поширеність СНН у хворих з ЦД, яка становить 24,3%, у пацієнтів з ДПН – 43,6%. Захворювання переважає у хворих з ЦД 2 типу: 23,5% проти 0,79% при ЦД 1 типу.
2. З'ясовано особливості СНН у хворих з ДПН, які дозволяють диференціювати клініку СНН у хворих з ДПН: у хворих з СНН на фоні ДПН переважали рухи кінцівками уві сні ($p < 0,05$), необхідність у ходьбі вночі ($p < 0,05$), часті нічні пробудження ($p < 0,05$), сонливість удень ($p < 0,05$). Відзначено схожість симптомів СНН та ДПН: неприємні відчуття в нижніх кінцівках ($p > 0,05$), болі в ногах ($p > 0,05$), поява чи посилення симптомів при тривалому сидінні ($p > 0,05$). Не спостерігалось відмінностей у клінічних проявах між хворими з ідіопатичним СНН та СНН на ґрунті ДПН ($p < 0,05$).
3. Відсутність ефекту від застосування засобів для зняття нейропатичного болю у хворих з ДПН може слугувати додатковим критерієм діагностики СНН. Виявлено, що надмірна рухова активність зустрічалася у 66,4% хворих з ДПН без СНН, тому вважати його специфічним патогномонічним симптомом лише для СНН у пацієнтів з ДПН не можна.
4. За допомогою турно-амплітудного аналізу інтерференційної ЕМГ за локалізацією точок турно-амплітудної «хмари» з'ясовано, що у хворих з СНН на фоні ДПН переважна інтенсивність турно-амплітудної «хмари» локалізувалася в 1 полі графіка; у пацієнтів з ДПН – зміщувалася в сторону більшої амплітуди і меншої частоти (в межах 4, 7, 10 полів графіка).
5. Виявлено негативний вплив СНН на якість сну в хворих з ДПН (медіана шкали сонливості Ерworth становила 7 [4,5; 8] балів, що відповідало помірній сонливості

та вірогідно відрізнялося від таких показників практично здорових осіб ($p < 0,05$), медіана денної сонливості шкали СНН-6 відповідала 5 [3; 7] балам, задоволення сном 6 [4; 8] балам, що вірогідно відрізнялося від норми ($p < 0,05$), медіана опитувальника якості життя при СНН становила 40 [25; 47] балів, що вірогідно відрізнялося від задовільної якості життя ($p < 0,05$)).

6. Виявлено позитивний вплив монотерапії праміпексолом на рухові прояви СНН у хворих з ДПН, доведений результатами актиграфії та ІТ: спостерігалось зниження І ПРКС на 56,5% ($p < 0,05$), ІР – на 41,9% ($p < 0,05$), ІРП 30 – на 38,5% ($p < 0,05$), ІРО 30 – на 40,0% ($p < 0,05$), СІР – на 45,2% ($p < 0,05$). Відмічено позитивний вплив праміпексолу на якість сну за шкалою сонливості Epworth ($p < 0,05$), але показник після лікування відповідав помірній сонливості, що негативно відображалось на якості життя пацієнтів за даними опитувальника якості життя при СНН ($p > 0,05$).
7. Найефективнішим щодо зменшення рухових проявів у хворих з СНН на фоні ДПН виявилось поєднане застосування праміпексолу та зопіклону у порівнянні з монотерапією праміпексолом (медіана І ПРКС знизилася на 73,9% ($p < 0,05$) проти 56,5% ($p < 0,05$) відповідно, ІР – на 73,2% ($p < 0,05$) проти 41,9% ($p < 0,05$), ІРП 30 – на 66,7% ($p < 0,05$) проти 38,5% ($p < 0,05$), ІРО 30 – на 71,9% ($p < 0,05$) проти 40,0% ($p < 0,05$), СІР – на 76,2% ($p < 0,05$) проти 45,2% ($p < 0,05$) відповідно).
8. Використання праміпексолу у комбінації із зопіклоном у хворих з СНН на фоні ДПН дало можливість зменшувати не лише рухові прояви захворювання, за даними клініко-електрофізіологічного дослідження, а й покращувати якість сну (зниження медіани шкали Epworth з 7 [5; 9] до 2 [2; 4] балів ($p < 0,05$)), цим самим позитивно впливаючи на якість життя хворих (медіана опитувальника якості життя при СНН збільшилася із 37 [24; 44] балів до 61 [54; 66] бала ($p < 0,05$)).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих з неприємними відчуттями в нижніх кінцівках, що призводять до надмірної рухливості в них та порушення сну для диференційної діагностики СНН на фоні ДПН рекомендовано використовувати турно-амплітудний аналіз інтерференційної ЕМГ за локалізацією точок турно-амплітудної «хмари»: при локалізації «хмари» в 1 полі графіка діагностується СНН на фоні ДПН; при зміщенні «хмари» в сторону більшої амплітуди і меншої частоти (в межах 4, 7, 10 полів графіка) – ДПН без проявів СНН.
2. З метою об'єктивізації ефективності лікування СНН у хворих з ДПН доцільно використовувати електрофізіологічні методи дослідження, такі як ІТ та актиграфія, що оцінюють денні та нічні рухові прояви захворювання.
3. Для оцінки впливу хвороби на сон, соціальну активність, якість життя всім хворим з СНН на фоні ДПН слід проводити опитування за шкалою СНН-6, опитувальником якості життя при СНН та шкалою сонливості Epworth.
4. Призначення комбінації праміпексолу в дозі 0,125 мг за 2-3 години до сну з подальшою титрацією на 0,125 мг кожні 5 днів з досягненням максимальної дози – 0,75 мг впродовж 30 днів та зопіклону в дозі 7,5 мг перед сном упродовж 30 днів хворим з СНН на фоні ДПН сприяє зменшенню рухового неспокою в нижніх кінцівках та покращенню сну, а тим самим і якості життя хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аметов АС, Черникова НА. Современные аспекты лечения диабетической полинейропатии. Медицинский совет; 2016;8:54-7.
2. Антонова КВ, Танащян ММ. Диабетическая полинейропатия: патогенез, клиника, подходы к персонифицированной коррекции. Медицинский совет; 2017;17:72-80.
3. Бородин НВ, Костенко ИИ, Лишова ОВ. Синдром беспокойных ног: клинический случай. Молодой ученый. 2014;15:138-40.
4. Головачева ВА, Зиновьева ОЕ. Диабетическая полинейропатия: от науки к практике. Медицинский совет; 2015;7:18-22.
5. Довгий ІЛ. Захворювання периферичної нервової системи: підручник для практикуючих лікарів та студентів медичних вузів за ред. Н.К. Свиридової. Київ : Білоцерк. книжк. ф-ка; 2016. 667 с.
6. Доскина ЕВ. Диабетическая полинейропатия и остеопороз – две стороны одной медали. Эндокринология. 2015;2:49-55.
7. Калашник Л. Эффективность и переносимость прамипексола в лечении первичного синдрома беспокойных ног. НейроNews. 2014;3:57-9.
8. Копишинская СВ, Густов АВ, Радюк МА. Синдром беспокойных ног. Российский медицинский журнал. 2015;4:53-6.
9. Літвінова НЮ. Хвороба Вілліса-Екбома (синдром неспокійних ніг). Серце і судини. 2015; 2:104-6.
10. Лихачев СА, Аленикова ОА, Свинковская ТВ. Нейрофизиологические характеристики синдрома беспокойных ног при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2016;2:89-96.
11. Левин ОС. Синдром беспокойных ног (болезнь Виллизия-Экбома). Москва: Медпресс-информ; 2016. 17 с.
12. Левин ОС. Современная фармакотерапия при синдроме беспокойных ног: смена вех. Расстройства движения. 2017;2:15-21.

- 13.Мардзвік ВМ. Досвід застосування препарату Медітан у пацієнтів із вторинним синдромом неспокійних ніг. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;2(72):51-5.
- 14.Мелехин АИ. Применение когнитивно-поведенческой психотерапии при лечении синдрома беспокойных ног. Консультативная психология и психотерапия. 2018;26(2):53-78.
- 15.Московко СП, Желіба ЛН, Московко ГС. Синдром неспокійних ніг в осіб старшого та похилого віку: недооцінений та недолікований «тіньовий» феномен. НейроNews. 2011;2(1):12-6.
- 16.Мохорт ТВ. Проблема выбора патогенетической терапии диабетической периферической невропатии. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2018;2: 21-39.
- 17.Мохорт ТВ, Дорошкевич ИП. Нарушение сна при сахарном диабете 1-го типа в зависимости от показателей суточного мониторинга гликемии и достижения целевых уровней гликемии. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(3):121-8.
- 18.Полужтков МГ. Диагностика и лечение расстройств сна. М.: МЕДпресс-информ. 2016. 256 с.
- 19.Про затвердження протоколів надання медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012. Київ; 2012. 245 с.
- 20.Строков ИА, Дроконова ОО, Фокина АС, Строков КИ. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полиневропатии. Медицинский совет. 2014;5:38-42.
- 21.Тарасюк ВС, Титаренко ГГ, Паламар ІВ, Титаренко НВ. Ріст і розвиток людини. Підручник для вищих медичних навчальних закладів I-II рівнів акредитації. Київ: Здоров'я; 2002. 270 с.
- 22.Ткачук НП. Особливості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Міжнародний неврологічний журнал. 2014;6(68):52-6.

- 23.Ткачук НП, Гриб ВА. Актиграфія для оцінки ефективності терапії у хворих із синдромом неспокійних ніг на тлі діабетичної поліневропатії. Український неврологічний журнал. 2018;3(4):46-51.
- 24.Ткачук НП, Гриб ВА. Імобілізаційний тест як оцінка ефективності лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на ґрунті діабетичної поліневропатії. Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. 2017;7(43):20-4.
- 25.Ткачук НП, Гриб ВА. Комбіноване лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;3(73):183-7.
- 26.Ткачук НП, Гриб ВА. Поширеність синдрому неспокійних ніг у популяції хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений поліневропатією. Галицький лікарський вісник. 2013;3:92-4.
- 27.Ткачук НП, Гриб ВА, винахідники; ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» - патентовласник. Спосіб оцінки рухової активності у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Патент № u 2018 08803; заявл.17.08.2018.
- 28.Ткачук НП, Гриб ВА, винахідники, патентовласники. Спосіб діагностики ступеня важкості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. 17. Патент України № 108040. 2016 черв. 24.
- 29.Ткачук НП, Гриб ВА, Максимчук ЛТ. Імобілізаційний тест та періодичні рухи кінцівками в діагностиці синдрому неспокійних ніг при цукровому діабеті 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю. Медицина ХХІ століття. Харків; 2012, с. 95.
- 30.Ткачук НП, Гриб ВА, Максимчук ЛТ. Особливості лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». Івано-Франківськ; 13-14 березня 2014; с. 68-9.
- 31.Ткачук НП, Гриб ВА, Максимчук ЛТ, Дорошенко ОО. Оцінка рівня якості життя у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії.

Збірник тез науково практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». Івано-Франківськ 2013; 58-9.

- 32.Ткачук НП, Гриб ВА, Ткачук ЮЛ. Імобілізаційний тест в діагностиці синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Матеріали III науково-практичної конференції «Інновації в нейрохірургії». 19 квітня 2016; с. 22.
- 33.Ткачук НП, Кліщ ТВ. Турно-амплітудний аналіз інтерференційної ЕНМГ, як спосіб диференціальної діагностики патологічної аферентації в нижніх кінцівках у хворих з синдромом неспокійних ніг. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського 2018; 6(1) додаток 1:31 .
- 34.Ткачук НП, Кліщ ТВ, Сорохман АВ. Розлади сну у хворих з синдромом неспокійних ніг, особливості лікування. Міжнародний неврологічний журнал. 2016;3(81):162-3.
- 35.Ткачук НП, Ткачук ЮЛ. Особливості діагностики синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання». 6-7 жовтня 2016; с. 240.
- 36.Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих». Наказ Міністерства охорони здоров'я України 29.12.2014. Київ; 2014. № 1021.
- 37.Центерадзе СЛ, Полуэктов МГ. Расстройства сна при заболеваниях нервной системы. Медицинский совет. 2018;1:46-50.
- 38.Шепелева ЮВ, Исакова КЗ. К оценке показателей полисомнографического исследования у больных с псевдоинсомнией. Вестник АГИУВ. 2014;1:102-4.
- 39.Abetz L, Vallow SM, Kirsch J, Allen RP, Washburn T, Earley CJ. Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of Life Questionnaire. Value in health. 2005;8(2):157-67.
40. Akın S, Bölük C, Türk Börü Ü, Taşdemir M, Gezer T et al. Restless legs syndrome in type 2 diabetes mellitus. Prim Care Diabetes. 2019;13(1):87-91.

41. Allen RP. Restless legs syndrome/Willis Ekbom disease: evaluation and treatment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(2):248-62.
42. Allen RP. Restless Leg syndrome/Willis-Ekbom disease pathophysiology. *Sleep Med Clin*. 2015;10(3):207-14.
43. Allen RP. Pregabalin versus pramipexole for restless legs syndrome. *N. Engl J Med*. 2014;370(21):2050-1.
44. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, et al.: Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med*. 2014, 370:621-631.
45. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med*. 2018;41:27-44.
46. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS. 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;15:860-73.
47. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(1):105–18.
48. Anderson JC, Fritz ML, Benson JM, Tracy BL. Nerve decompression and restless legs syndrome: a retrospective analysis. *Front Neurol*. 2017;8:287.
49. Askenasy N, Askenasy JJ. Restless Leg Syndrome in Neurologic and Medical Disorders. *Sleep Med Clin*. 2015;10(3):343-50.
50. Batool-Anwar S, Malhotra A, Forman J, Winkelman J, Li Y, Gao X. Restless legs syndrome and hypertension in middle-aged women. *Hypertension*. 2011;58(5):791-6.
51. Becker J, Becker F, Schindelbeck K, Koch P, Preig, J. Restless-legs-syndrome and iron deficiency in patients with inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis*. 2015;9:250-1.
52. Becker PM. Diagnosis of restless leg syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med Clin*. 2015;10(3):235-40.
53. Becker PM, Novak M. Diagnosis, comorbidities, and management of restless legs syndrome. *Current Medical Research & Opinion*. 2014;30(8):1441-60.

54. Becker PM, Sharon D. Mood disorders in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Clin Psychiatry*. 2014;75(7):679-94.
55. Beltran Filho AO, Jung GA, Zoehler LV, Cortez J, Lima AV. Evaluation of restless legs syndrome symptoms in patients with and without the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7(1):A89.
56. Bertisch S. In the clinic. Restless legs syndrome. *Ann Intern Med*. 2015;163(9):1-11.
57. Bogan RK, Cheray JA. Restless legs syndrome: a review of diagnosis and management in primary care. *Postgrad Med*. 2013;125(3):99-111.
58. Bogan RK. From bench to bedside: an overview of rotigotine for the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2014;36(3):436-55.
59. Bosco D, Plastino M, Fava A, Ettore M, Bosco F, Ermio C, Tallarigo F, Pirritano D, Consoli D. Role of the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) in the idiopathic restless legs syndrome. *J Neurol Sci*. 2014;287(1-2):60-3.
60. Brand S, Lehtinen A, Hatzinger M, Holsboer-Trachsler E. Comparison of sleep EEG profiles of patients suffering from restless legs syndrome, restless legs syndrome and depressive symptoms, and major depressive disorders. *Neuropsychobiology*. 2010;61(1):41-8.
61. Bril V, Blanchette CM, Noone JM, Runken MC, Gelinas D, Russell JW. The dilemma of diabetes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Diabetes Complications*. 2016;30(7):1401-7.
62. Brindani F, Vitetta F, Gemignani F. Restless legs syndrome: differential diagnosis and management with pramipexole. *Clin Interv Aging*. 2014;4:305-13.
63. Bryant BJ, Yau YY, Arceo SM. Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome. *Transfusion*. 2013;53:1637-44.
64. Buchfuhrer MJ. Clinicians manual of restless legs syndrome. Springer International Publishing Switzerland; 2016. 255 p.
65. Budhiraja P, Budhiraja R, Goodwin J. Incidence of restless legs syndrome and its correlates. *J Clin Sleep Med*. 2014;8:119-24.
66. Burman D. Sleep disorders: restless legs syndrome. *FP Essent*. 2017;460:29-32.

- 67.Carlos K, Prado LB, Carvalho LB, Prado GF. Willis-Ekbom disease or restless legs syndrome? *Sleep Med.* 2015;16(9):1156-9.
- 68.Cassel W, Kesper K, Bauer A, Grieger F, Schollmayer E. Significant association between systolic and diastolic blood pressure elevations and periodic limb movements in patients with idiopathic restless legs syndrome. *Sleep Med.*2016;17:109-20.
- 69.Chaudhuri KR, Odin P, Olanow CW. Restless legs syndrome. Taylor & Francis Group; 2004. 147 p.
- 70.Chenini S, Arnulf I, Monaca CC, Ghorayeb I. French consensus: Pharmacoresistant restless legs syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(7-8):522-31.
71. Czesnik D, Howells J, Bartl M, Veiz E, Ketzler R et al. I_h contributes to increased motoneuron excitability in restless legs syndrome. *J Physiol.* 2019;597(2):599-609.
72. Cho YW, Na GY, Lim JG, Kim SH, Kim HS, Earley CJ, et al. Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in diabetic peripheral neuropathy: comparison with chronic osteoarthritis. *Sleep Med.* 2013;14(12):1387-92.
- 73.Chokroverty S. Differential diagnoses of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: mimics and comorbidities. *Sleep Med Clin.* 2015;10(3):249-62.
74. Chokroverty S. Therapeutic dilemma for restless legs syndrome. *N Engl J Medicine.* 2014;7:667-8.
- 75.Cippà MA, Baumann CR, Siccoli MM, Bassetti CL, Poryazova R, Werth E. Actigraphic assessment of periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *J Sleep Res.* 2013;22(5):589-92.
- 76.Cock VC, Bayard S, Yu H, Grini M, Carlander B, Postuma R. Suggested immobilization test for diagnosis of restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(6):743-9.
- 77.Coleman RM, Bliwise DL, Sajben N, Boomkamp A, de Bruyn LM, Dement We. Daytime sleepiness in patients with periodic movements in sleep. *Sleep.* 1982;5:191-202.
- 78.Coleman RM, Pollak CP, Elliot D. Periodic movements in sleep:relations in sleep disorders. *Ann Neuro.* 1980;8:416-21.

79. Comella C. Treatment of Restless Legs Syndrome. *Neurotherapeutics*. 2014;11:177-87.
80. Connor JR, Patton SM, Oexle K, Allen RP. Iron and restless legs syndrome: treatment, genetics and pathophysiology. *Sleep Med*. 2017;31:61-70.
81. Crahay F, Goossens D, Gillet P, Rapaille A, Lambermont M. Restless legs syndrome in Belgian repeat blood donors, no correlation with ferritin level. *Transfus Clin Biol*. 2016;23(2):111-2.
82. Cuellar NG, Dorn JM. Peripheral diabetic neuropathy or restless legs syndrome in persons with type 2 diabetes mellitus: Differentiating diagnosis in practice. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2015;27(12):671-5.
83. Daniele TM, de Bruin VM, e Forte AC, de Oliveira DS, Pompeu CM, de Bruin PF. The relationship between physical activity, restless legs syndrome, and health-related quality of life in type 2 diabetes. *Endocrine*. 2013;44(1):125-31.
84. Dauvilliers Y, Benes H, Partinen M, Rauta V, Rifkin D. Rotigotine in hemodialysis-associated restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis*. 2016;68(3):434-43.
85. During EH, Winkelman JW. Drug treatment of restless legs syndrome in older adults. *Drugs Aging*. 2019 Jul 26.
86. Dyck PJ, Grant IA. Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy. *Neurol*. 1996;47:10-7.
87. Dye TJ, Gurbani N, Simakajornboon N. How does one choose the correct pharmacotherapy for a pediatric patient with restless legs syndrome and periodic limb movement disorder?: Expert Guidance. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;26:1-4.
88. Earley CJ. Latest guidelines and advances for treatment of restless legs syndrome. *J Clin Psychiatr*. 2014;75(4):08.
89. Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, Jenner P, Winkelman J et al. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Med*. 2014;15(11):1288-301.
90. Earley CJ, Uhl GR, Clemens S, Ferré S. Connectome and molecular pharmacological differences in the dopaminergic system in restless legs syndrome (RLS): plastic

changes and neuroadaptations that may contribute to augmentation. *Sleep Med.* 2017;31:71-7.

91. Ferini-Strambi L, Marelli S, Galbiati A. Clinical pharmacology and efficacy of rotigotine in the treatment of restless leg syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(8):967-75.
92. Ferini-Strambi L, Walters A, Sica D. The relationship among restless legs syndrome (Willis–Ekbom Disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *J Neurol.* 2014;261(6):1051-68.
93. Ferré S, Earley C, Gulyani S, Garcia-Borreguero D. In search of alternatives to dopaminergic ligands for the treatment of restless legs syndrome: iron, glutamate, and adenosine. *Sleep Med.* 2017;31:86-92.
94. Ferri R, Rundo F. An evidence-based analysis of the association between periodic leg movements during sleep and arousals in restless legs syndrome *Sleep.* 2015;38(6):919-24.
95. Figorilli M, Puligheddu M, Ferri R. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease and periodic limb movements in sleep in the elderly with and without dementia. *Sleep Med Clin.* 2015;10(3):331-42.
96. Filho AO, Jung GA, Zoehler LV, Cortez J, Lima AS. Evaluation of restless legs syndrome symptoms in patients with and without the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2015;7(1):A89.
97. Freeman A, Rye D. The molecular basis of restless legs syndrome. *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23:895-900.
98. Frohnhofen H, Schlitzer J. Sleep and sleep disorders in the elderly: Part 3: Restless legs syndrome. *Z Gerontol Geriatr.* 2015;48(4):379-87.
99. Fulda S. The role of periodic limb movements during sleep in restless legs syndrome: a selective update. *Sleep Med Clin.* 2015;10(3):241-8.
100. Galbiati A, Marelli S, Giora E. Neurocognitive function in patients with idiopathic restless legs syndrome before and after treatment with dopamine-agonist. *International Journal of psychophysiology.* 2014;14:57-65.

101. Garcia-Borreguero D. Dopaminergic Augmentation in Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease: Identification and Management. *Sleep Med Clin.* 2015;10(3):287-92.
102. Garcia-Borreguero D. Restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): an urgent need for better treatments. *Sleep Med.* 2017;30:266-7.
103. Garcia-Borreguero D, Cano-Pumarega I. New concepts in the management of restless legs syndrome. *BMJ.* 2017;356:j104.
104. Garcia-Borreguero D, Cano I, Granizo JJ. Treatment of restless legs syndrome with the selective AMPA receptor antagonist perampanel. *Sleep Med.* 2017;34:105-8.
105. Garcia-Borreguero D, Cano-Pumarega I. New concepts in the management of restless legs syndrome. *BMJ.* 2017;356:j104.
106. Garcia-Borreguero D, Cano-Pumarega I, Marulanda R. Management of treatment failure in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med Rev.* 2018;41:50-60.
107. Garcia-Borreguero D, Guitart X, Garcia Malo C, Cano-Pumarega I, Granizo JJ, Ferré S. Treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease with the non-selective ENT1/ENT2 inhibitor dipyridamole: testing the adenosine hypothesis. *Sleep Med.* 2018;45:94-7.
108. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Boothby L, Tzonova D, Larrosa O, Dunkl E. Validation of the multiple suggested immobilization test: a test for the assessment of severity of restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep.* 2013;36(7):1101-9.
109. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med.* 2016;21:1-11.
110. Garcia-Borreguero D, Williams AM. An update on restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): clinical features, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(4):493-501.

111. Garcia-Martin E, Jimenez-Jimenez FJ, Alonso-Navarro H, Martinez C, Zurdo M. Heme oxygenase-1 and 2 common genetic variants and risk for restless legs syndrome. *Medicine*. 2015;94:37-52.
112. Gemignani F, Brindani F, Vitetta F, Marbini A. Restless legs syndrome and painful neuropathy – retrospective study. A role for nociceptive deafferentation? *Pain Med*. 2009;10:1481-6.
113. Gemignani F, Vitetta F, Brindani F. Painful polyneuropathy associated with restless legs syndrome. Clinical features and sensory profile. *Sleep Med*. 2013;14:79-84.
114. Gemignani F, Brindani F, Marbini A. Restless legs syndrome and diabetic neuropathy *Sleep*. 2008; 31(3):303-7.
115. Geyer J, Bogan R. Identification and treatment of augmentation in patients with restless legs syndrome: practical recommendations. *Postgrad Med*. 2017; 129:667-75.
116. Ghorayeb I. Idiopathic restless legs syndrome treatment: Progress and pitfalls? *Adv Pharmacol*. 2019;84:207-35.
117. Giannaki CD, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, Pantzaris MC, Stefanidis I, Sakkas GK. Epidemiology, impact, and treatment options of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients: an evidence-based review. *Kidney Int*. 2014;85(6):1275-82.
118. Goldstein C. Management of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in hospitalized and perioperative patients. *Sleep Med Clin*. 2015;10(3):303-10.
119. Gonzalez-Latapi P, Malkani R. Update on restless legs syndrome: from mechanisms to treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(8):54.
120. Goulart LI, Delgado Rodrigues RN, Prieto Peres MF. Restless legs syndrome and pain disorders: what's in common? *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(11):461.
121. Gupta R, Dhyani M, Kendzerska T, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS. Restless legs syndrome and pregnancy: prevalence, possible pathophysiological mechanisms and treatment. *Acta Neurol. Scand*. 2016;133(5):320-9.

122. Guo S, Huang J, Jiang H, Han C, Li J et al. Restless legs syndrome: from pathophysiology to clinical diagnosis and management. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:171.
123. Haider I, Anees M, Shahid SA. Restless legs syndrome in end stage renal disease patients on haemodialysis. *J. Med. Sci.* 2014;30:1209-12.
124. Hanewinckel R, Maksimovic A, Verlinden VJ, van der Geest JN, Hofman A, van Doorn PA, et al. The impact of restless legs syndrome on physical functioning in a community-dwelling population of middle-aged and elderly people. *Sleep Med.* 2015;16(3):399-405.
125. Harashima S, Nishimura A, Osugi T, Wang Y, Liu Y, Takayama H, et al. Restless legs syndrome in patients with type 2 diabetes: effectiveness of pramipexole therapy. *BMJ Support Palliat Care.* 2016;6(1):89-93.
126. Heide AC, Winkler T, Helms HJ, Nitsche MA, Trenkwalder C, Paulus W, et al. Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs syndrome patients. *Brain Stimul.* 2014;7:636-42.
127. Högl B, Comella C. Therapeutic advances in restless legs syndrome (RLS). *Mov Disord.* 2015;30(11):1574-9.
128. Högl B, Stefani A. Restless legs syndrome and periodic leg movements in patients with movement disorders: specific considerations. *Mov Disord.* 2017;32(5):669-81.
129. Hoek PD, Smits MG, De Roos NM, Rijsman RM, Witteman BJ. Increased prevalence of restless legs syndrome in patients with Crohn's disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;27:951-5.
130. Hornyak M, Scholz H, Kohnen R, Bengel J, Kassubek J, Trenkwalder C. What treatment works best for restless legs syndrome? Meta-analyses of dopaminergic and non-dopaminergic medications. *Sleep Med Rev.* 2014;18(2):153-64.
131. Hornyak M, Feige B. Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls: a comparative observational study. *Sleep.* 2007;30(7):861-5.
132. Howard H, Kamat D. restless legs syndrome in children. *Pediatr Ann.* 2018;47(12):504-6.

133. Inoue Y, Nanba K. Subjective sleep quality and suggested immobilization test in restless leg syndrome and periodic limb movement disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2002;56:293-4.
134. International Restless Legs Syndrome Study Group. Revised IRLSSG Diagnostic Criteria for RLS. 2012 [updated 2013]. Available from: <http://irlssg.org/diagnosticcriteria/>.
135. Ioja S, Weir ID, Rennert NJ. Relationship between sleep disorders and the risk for developing type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2012;124(4):119-29.
136. Istre TA. Use of actigraphy to objectively measure motor restlessness in restless legs syndrome [dissertation]. Louisiana State University and Agricultural and Mechanical College; 2002. 76 p.
137. Japaridze G, Kasradze S, Maisuradze L, Popp R, Wetter T. The restless legs syndrome (review). *Georgian Med News*. 2018;285:74-81.
138. Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.
139. Jones R, Cavanna AE. The neurobiology and treatment of restless legs syndrome. *Behav Neurol*. 2013;26(4):283-92.
140. Kalra S, Gupta A. Diabetic painful neuropathy and restless legs syndrome in diabetes. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):441-7.
141. Kazenwadel J, Pollmächer T, Trenkwalder C, Oertel WH, Kohnen R, Künzel M, et al. New actigraphic assessment method for periodic leg movements. *Sleep*. 1995;18(8):689-97.
142. Khan FH, Ahlberg CD, Chow CA, Shah DR, Koo BB. Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurol*. 2017;264(8):1634-41.
143. Kim WH, Kim BS, Kim SK, Chang SM, Lee DW, Cho MJ, et al. Restless legs syndrome in older people: a community-based study on its prevalence and association with major depressive disorder in older Korean adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27:565-72.

144. King MA, Jaffre MO, Morrish E, Shneerson JM, Smith IE. The validation of a new actigraphy system for the measurement of periodic leg movements in sleep. *Sleep Med.* 2005;6(6):507-13.
145. Kısabay A, Sari US, Korkmaz T, Dinçhorasan G, Yılmaz H, Selçuki D. Evaluation of neurodegeneration through visual evoked potentials in restless legs syndrome. *Acta Neurol Belg.* 2016;116(4):605-13.
146. Klingelhofer L, Bhattacharya K, Reichmann H. Restless legs syndrome. *Clin Med (Lond).* 2016;16(4):379-82.
147. Klingelhofer L, Cova I, Gupta S, Chaudhuri KR. A review of current treatment strategies for restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Clin Med (Lond).* 2014;14(5):520-4.
148. Kohnen R, Martinez-Martin P, Benes H, Trenkwalder C, Högl B, Dunkl E, et al. Rating of daytime and nighttime symptoms in RLS: validation of the RLS-6 scale of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease. *Sleep Med.* 2016;20:116-22.
149. Koo BB. Restless legs syndrome: would you like that with movements or without? *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2015;5:316.
150. Koo BB. Restless leg syndrome across the globe: epidemiology of the restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Med Clin.* 2015;10(3):189-205.
151. Koo BB, Bagai K, Walters AS. Restless legs syndrome: current concepts about disease pathophysiology. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2016;6:401.
152. Koo BB, Blackwell T, Lee HB, Stone KL, Louis ED, Redline S, et al. Restless legs syndrome and depression: effect mediation by disturbed sleep and periodic limb movements. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24(11):1105-16.
153. Krenzer M, Oertel W, Trenkwalder C. Practical guidelines for diagnosis and therapy of restless legs syndrome. *Nervenarzt.* 2014;85(1):9-10.
154. Kumru H, Portell E, Barrio M, Santamaria J. Restless legs syndrome in patients with sequelae of poliomyelitis. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014;20:1056-8.
155. Kwatra V, Khan M, Quadri S A, et al. (September 13, 2018) Differential Diagnosis and Treatment of Restless Legs Syndrome: A Literature Review. *Cureus.* 2018;10(9):e3297.

156. Lanza G, Ferri R. The neurophysiology of hyperarousal in restless legs syndrome: Hints for a role of glutamate/GABA. *Adv Pharmacol.* 2019;84:101-19.
157. Leclair-Visonneau L, Vecchierini MF, Schröder C, Charley Monaca C. French Consensus: how to diagnose restless legs syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(7-8):508-14.
158. Lee DO, Buchfuhrer MJ, Garcia-Borreguero D. Efficacy of gabapentin enacarbil in adult patients with severe primary restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2016;19:50-6.
159. Lee HB, Song ML, Koo BB, Cho YW. Mood symptoms and restless legs syndrome without periodic limb movements during sleep: is it a clinical subtype? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2017;29(1):52-9.
160. Lee CS, Kim T, Lee S, Jeon HJ, Bang YR, Yoon IY. Symptom severity of restless legs syndrome predicts its clinical course. *Am. J. Med.* 2016;129:438-45.
161. Leu-Semenescu S, Petiau C, Charley Monaca C, Dauvilliers Y. French consensus: augmentation syndrome in restless legs syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(7-8):532-9.
162. Lin CH, Sy HN, Chang HW, Liou HH, Lin CY, Wu VC, et al. Restless legs syndrome is associated with cardio/cerebrovascular events and mortality in end-stage renal disease. *Eur. J. Neurol.* 2015;22:142-9.
163. Lin YC, Feng Y, Zhan SQ, Li N, Ding Y, Hou Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of restless legs syndrome. *Chin. Med. J.* 2015;128:1728-31.
164. Limousin N, Flamand M, Schröder C, Charley Monaca C. French consensus: Treatment of newly diagnosed restless legs syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(7-8):515-21.
165. Liu GJ, Wu L, Lin Wang S, Xu LL, Ying Chang L, Fu Wang Y. Efficacy of pramipexole for the treatment of primary restless leg syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther.* 2016;38(1):162-79.

166. Liu G J, Wu L, Wang SL, Ding L, Xu LL, Wang YF, 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* 95. 2016.
167. Lopez R, Micoulaud Franchi JA, Chenini S, Gachet M, Jaussent I, Dauvilliers Y. Restless legs syndrome and iron deficiency in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Sleep*. 2019 Feb 5.
168. Lotan I, Hellman MA, Steiner I. Diagnostic criteria of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in diabetes mellitus. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(4):278-83.
169. Mackie S, Winkelman JW. Long-term treatment of restless legs syndrome (RLS): an approach to management of worsening symptoms, loss of efficacy, and augmentation. *CNS Drugs*. 2015;29:351-7.
170. Maestri M, Fulda S, Ferini-Strambi L, Zucconi M, Marelli S et al. Polysomnographic record and successful management of augmentation in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Med*. 2014;15(5):570-5.
171. Marelli S, Galbiati A, Rinaldi F, Giora E, Oldani A, Ferini Strambi L, et al. Restless legs syndrome/Willis Ekbom disease: new diagnostic criteria according to different nosology. *Arch Ital Biol*. 2015;153(2-3):184-93.
172. McCullagh MC. Restless Legs Syndrome Negatively Impacts Worker Health and Safety. *Workplace Health Saf*. 2018;66(7):360.
173. Michaud M, Poirier G, Lavigne G, Montplaisir J. Restless legs syndrome: scoring criteria for leg movements recorded during the suggested immobilization test. *Sleep Med*. 2001;2(4):317-21.
174. Mirghani HO, Amirthalingam P, Mohammed O. The effect of restless leg syndrome on diabetes control among type-2 diabetic patients in the Northwest region of Saudi Arabia. *Journal of Diabetology*. 2016;3:3.
175. Mitterling T, Frauscher B, Falkenstetter T, Gschliesser V, Ehrmann L, Gabelia D. Is there a polysomnographic signature of augmentation in restless legs syndrome? *Sleep Med*. 2014;15(10):1231-40.
176. Muth CC. Restless legs syndrome. *JAMA*. 2017;317(7):780.

177. Nasonova TA, Tkachuk NP, Gryb VA. Characteristics of the restless leg syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Νευρολογία*. 2017;26(2):99-100.
178. Neau JP, Marion P, Mathis S, Julian A, Godeneche G, Larrieu D, et al. Restless legs syndrome and pregnancy: follow-up of pregnant women before and after delivery. *Eur Neurol*. 2010;64:361-6.
179. Ondo WG. Restless legs syndrome: pathophysiology and treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16(11):317.
180. Ondo WG. Restless legs syndrome. Diagnosis and treatment. USA: Informa Healthcare; 2007. 351 p.
181. Pan W, Wang M, Li M, Wang Q, Kwak S, Jiang W, et al. Actigraph Evaluation of Acupuncture for treating Restless Legs Syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:343201.
182. Picchietti DL, Hensley JG, Bainbridge JL, Lee KA, Manconi, M, McGregor JA, et al. Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep Med. Rev*. 2015;22:64-77.
183. Pitarokoili K, Fels M, Kerasnoudis A, Tönges L, Gold R, Yoon MS. High-resolution nerve ultrasound and electrophysiological findings in restless legs syndrome. *J Neuroimaging*. 2018;28(5):506-14.
184. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–54.
185. Pratt DP. Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease and Periodic Limb Movements: a comprehensive review of epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment considerations. *Curr Rheumatol Rev*. 2016;12(2):91-112.
186. Provini F, Chiaro G. Neuroimaging in Restless Legs Syndrome. *Sleep Med Clin*. 2015;10(3):215-26.
187. Radha K, Vijayanarayanan N. Managing restless leg syndrome. *Nurs J India*. 2014;105(4):152-4.
188. Rana AQ, Khan F, Mosabbir A, Ondo W. Differentiating nocturnal leg cramps and restless legs syndrome. *Expert Rev Neurother*. 2014;14:813-8.

189. Razazian N, Azimi H, Heidarnejadian J, Afshari D, Ghadami MR. Gabapentin versus levodopa-c for the treatment of restless legs syndrome in hemodialysis patients: a randomized clinical trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(2):271-8.
190. Rijsman RM, Schoolderman LF, Rundervoort RS, Louter M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;1:5-9.
191. Rizek P, Kumar N. Restless legs syndrome. *CMAJ.* 2017;189(6):E245.
192. Rodriguez Martin C, Miranda Riano S, Celorrio San Miguel M, Prieto De Paula JM. Restless legs syndrome and hypothyroidism. *Rev. Clin. Esp.* 2015; 215: 247-9.
193. Rohani M, Aghaei M, Jenabi A, Yazdanfar S, Mousavi D. Restless legs syndrome in hemodialysis patients in Iran. *Neurol. Sci.* 2015;36:723-7.
194. Roy M, De Zwaan M, Tuin I, Philipsen A, Brahler E. Association between restless legs syndrome and adult ADHD in a German community-based sample. *J. Atten. Disord.* 2015;7:323-9.
195. Rubí GP. Restless legs syndrome from the perspective of psychiatry. *Rev Med Chil.* 2018;146(9):1041-49.
196. Ruppert E. Restless arms syndrome: prevalence, impact, and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1737-50.
197. Rye DB. The molecular genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med Clin.* 2015;10(3):227-33.
198. Scherer JS, Combs SA, Brennan F. Sleep disorders, restless legs syndrome, and uremic pruritus: diagnosis and treatment of common symptoms in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(1):117-128.
199. Sethi KD, Mehta SH. A clinical primer on restless legs syndrome: what we know, and what we don't know. *Am J Manag Care.* 2012;18(5):83-8.
200. Shah RS, Rajabally YA. Restless legs syndrome in sensory axonal neuropathy: A case-control study. *Rev Neurol (Paris).* 2014;169(3):228-33.
201. Shiyi G, Jinsha H, Haiyang J, Chao H, Jie L. Restless legs syndrome: from pathophysiology to clinical diagnosis and management. *Front. Aging Neurosci.* 2017;9:57-71.

202. Shin HY, Youn J, Yoon WT, Kim JS, Cho JW. Restless legs syndrome in Korean patients with drug-naïve Parkinson's disease: a nation-wide study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(3):355-8.
203. Silber MH, Becker PM, Buchfuhrer MJ. The appropriate use of opioids in the treatment of refractory restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(1):59-67.
204. Silva GE, Goodwin JL, Vana KD, Vasquez MM, Wilcox PG, Quan SF. Restless legs syndrome, sleep, and quality of life among adolescents and young adults. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(7):779-86.
205. Sinclair PM. Interventions for chronic kidney disease-associated restless legs syndrome. *Int J Evid Based Healthc.* 2018;16(3):182-4.
206. Sinniah D. Magnesium deficiency: a possible cause of restless leg syndrome in haemodialysis patients. *Intern Med J.* 2015;45(4):467-8.
207. Simakajornboon N, Dye TJ, Walters AS. Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom disease and growing pains in children and adolescents. *Sleep Med Clin.* 2015;10(3):311-22.
208. Smallheer BA. Evaluation and treatment of restless legs syndrome in the primary care environment. *Nurs Clin North Am.* 2018;53(3):433-45.
209. Song YY, Hu RJ, Diao YS, Chen L, Jiang XL. Effects of exercise training on restless legs syndrome depression, sleep quality, and fatigue among hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2018; 55:1184-95.
210. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Restless legs syndrome and pregnancy: a review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014;20:716-22.
211. Stevens MS. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease morbidity: burden, quality of life, cardiovascular aspects, and sleep. *Sleep Med Clin.* 2015;10(3):369-73.
212. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Restless legs syndrome and leg motor restlessness in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2015; 490938.
213. Tachibana N. Living with restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Med Clin.* 2015;10(3):359-67.

214. Tanaka H. Multiple sleep latency test, maintenance of wakefulness test and suggestive immobilization test. *Nihon Rinsho*. 2015;73(6):971-9.
215. Tanioka K, Okura M, Inoue M, Taniguchi KI, Taniguchi M, Hamano T, et al. Rate of augmentation and risk factors with long-term follow-up in Japanese patients with restless legs syndrome. *Neurol Sci*. 2018;39(9):1559-64.
216. Tekatas A, Pamuk ON. Increased frequency of restless leg syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Int. J. Rheum. Dis*. 2015;18:58-62.
217. Tkachuk NP. Turns-amplitude analysis of interferential electromyography as a diagnostic method for restless leg syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *The Pharma Innovation Journal* 2018; 7(4): 680-3.
218. Tkachuk NP, Gryb VA. Immobilization test as an assessment of the treatment effectiveness in patients with restless legs syndrome on the basis of diabetic polyneuropathy. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2018;14:156-7.
219. Toro BE. New treatment options for the management of restless leg syndrome. *J Neurosci Nurs*. 2014;46(4):227-32.
220. Trenkwalder C, Paulus W. Pharmacological treatments of augmentation in restless legs syndrome patients. *Adv Pharmacol*. 2019;84:255-65.
221. Trenkwalder C, Winkelmann J, Inoue Y, Paulus W. Restless legs syndrome-current therapies and management of augmentation. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(8):434-45.
222. Trotti LM. Restless Legs Syndrome and Sleep-Related Movement Disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23(4):1005-16.
223. Ulfberg J. Restless legs syndrome has been renamed. Willis-Ekbom disease faces possible paradigm shift – there is hope for the future. *Lakartidningen*. 2014;111(42):1828-9.
224. Venkateshiah SB, Ioachimescu OC. Restless legs syndrome. *Crit Care Clin*. 2015;31(3):459-72.
225. Walters AS, Lavigne G, Hening W, Picchietti DL, Allen RP, Chokroverty S et al. The scoring of movements in sleep. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(2):155-67.

226. Wanner V, Garcia Malo C, Romero S, Cano-Pumarega I, García-Borreguero D. Non-dopaminergic vs. dopaminergic treatment options in restless legs syndrome. *Adv Pharmacol.* 2019;84:187-205.
227. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 2014;13:1045-60.
228. Wijemanne S, Ondo W. Restless Legs Syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. *Pract Neurol.* 2017;17(6):444-52.
229. Wijemanne S, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinical presentation diagnosis and treatment. *Sleep Med.* 2015;16:678-90.
230. Winkelmann J, Allen RP, Högl B, et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord.* 2018;33:1077-91.
231. Yang MS, Montplaisir J, Desautels A, Winkelman JW, Cramer Bornemann MA, Earley CJ, et al. Valid measures of periodic leg movements (PLMs) during a suggested immobilization test using the PAM-RL leg activity monitors require adjusting detection parameters for noise and signal in each recording. *Sleep Med.* 2014;15(1):132-7.
232. Zambelis T, Wolgamuth BR, Papoutsis SN, Economou NT. Restless legs syndrome mimicking S1 radiculopathy. *Psychiatriki.* 2016;27(3):222-6.
233. Zanigni S, Giannini G, Melotti R, Pattaro C, Provini F, Cevoli S, et al. Association between restless legs syndrome and migraine: a population-based study. *Eur. J. Neurol.* 2014;21:1205-10.
234. Zhu XY, Liu Y, Zhang XJ, Yang WH, Feng Y, Ondo WG, et al. Clinical characteristics of leg restlessness in Parkinson's disease compared with idiopathic Restless Legs Syndrome. *J Neurol Sci.* 2015;357(1-2):109-14.
235. Zobeiri M, Shokoohi A. Restless Leg Syndrome in Diabetics Compared with normal Controls. *Sleep Disord.* 2014;2014:871751.
236. Zucconi M, Galbiati A, Rinaldi F, Casoni F, Ferini-Strambi L. An update on the treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: prospects and challenges. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(9):705-13.

ДОДАТКИ
ДОДАТОК А
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати
дисертації:**

1. Ткачук НП. Особливості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Міжнародний неврологічний журнал. 2014;6(68):52-6.
2. Ткачук НП, Гриб ВА. Актиграфія для оцінки ефективності терапії у хворих із синдромом неспокійних ніг на тлі діабетичної поліневропатії. Український неврологічний журнал 2018;3(4):46-51. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку результатів, оформлення статті до друку).*
3. Ткачук НП, Гриб ВА. Імобілізаційний тест як оцінка ефективності лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на ґрунті діабетичної поліневропатії. Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. 2017;7(43):20-4. *(Здобувачем особисто складено план статті, проведено інформаційний пошук і поточний аналіз наукової літератури з проблеми, здійснено клінічне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих результатів).*
4. Ткачук НП, Гриб ВА. Комбіноване лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;3(73):183-7. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, оформлення статті до друку).*
5. Ткачук НП, Гриб ВА. Поширеність синдрому неспокійних ніг у популяції хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений поліневропатією. Галицький лікарський вісник. 2013;3:92-4. *(Здобувачем обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, узагальнено отримані результати, проведено статистичну обробку результатів).*
6. Tkachuk NP. Turns-amplitude analysis of interferential electromyography as a diagnostic method for restless leg syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. The Pharma Innovation Journal 2018; 7(4): 680-3.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Ткачук НП, Гриб ВА, Максимчук ЛТ. Імобілізаційний тест та періодичні рухи кінцівками в діагностиці синдрому неспокійних ніг при цукровому діабеті 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю. Медицина ХХІ століття. Харків; 2012, с. 95. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

8. Ткачук НП, Гриб ВА, Максимчук ЛТ. Особливості лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». Івано-Франківськ; 13-14 березня 2014; с. 68-9. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

9. Ткачук НП, Гриб ВА, Максимчук ЛТ, Дорошенко ОО. Оцінка рівня якості життя у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Збірник тез науково практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». Івано-Франківськ 2013; 58-9. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

10. Ткачук НП, Гриб ВА, Ткачук ЮЛ. Імобілізаційний тест в діагностиці синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Матеріали ІІІ науково-практичної конференції «Інновації в нейрохірургії». 19 квітня 2016; с. 22. *(Здобувачем проведено аналіз матеріалу та оформлення тез до друку).*

11. Ткачук НП, Кліщ ТВ. Турно-амплітудний аналіз інтерференційної ЕНМГ, як спосіб диференціальної діагностики патологічної аферентації в нижніх кінцівках у хворих з синдромом неспокійних ніг. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». Івано-Франківськ 2018; Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського 2018; 6(1) додаток 1:31. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

12. Ткачук НП, Кліщ ТВ, Сорохман АВ. Розлади сну у хворих з синдромом неспокійних ніг, особливості лікування. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». Івано-

Франківськ 2016; Міжнародний неврологічний журнал. 2016;3(81):162-3. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

13. Ткачук НП, Ткачук ЮЛ. Особливості діагностики синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Матеріали II міжнародної науково-практичної конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». 6-7 жовтня 2016; с. 240. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

14. Nasonova TA, Tkachuk NP, Gryb VA. Characteristics of the restless leg syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. Materials of 11-th World Congress on Controversies in Neurology. *Neurologia*. 2017;26(2):99-100. *(Здобувачем проведено клінічні обстеження хворих, їх аналіз, оформлення тез до друку).*

15. Tkachuk NP, Gryb VA. Immobilization test as an assessment of the treatment effectiveness in patients with restless legs syndrome on the basis of diabetic polyneuropathy. Materials of 12-th World Congress on Controversies in Neurology. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2018;14:156-7. *(Здобувачем проведено клінічні обстеження хворих, їх аналіз, оформлення тез до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

16. Ткачук НП, Гриб ВА, винахідники; ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» - патентовласник. Спосіб оцінки рухової активності у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Патент №134136. 10.05.2019. *(Здобувачем проведено пошук матеріалу, розробку експерименту та оформлення патенту).*

17. Ткачук НП, Гриб ВА, винахідники, патентовласники. Спосіб діагностики ступеня важкості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Патент України №108040. 24.06.2016. *(Здобувач брала участь у патентному пошуку, проведенні експериментальних досліджень, узагальненні результатів та оформленні патенту).*

ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Гжегоцький Мечислав Романович



[Signature] 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією методом турно-амплітудного аналізу інтерференційної електронейроміографії.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра неврології та нейрохірургії, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, 76018.
3. **Автори:** асистент кафедри неврології та нейрохірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» Ткачук Н.П.
4. **Джерело інформації:** Патент України на корисну модель: 108040 U, МПК A61B5/0488 (2006.1) Спосіб діагностики ступеня важкості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Ткачук Н.П., Гриб В.А. (Ua); заявники і патентовласники Ткачук Н.П., Гриб В.А. (Ua) – № u201600806; заявл. 01.02.2016, опубл. 24.06.2016, Бюл. №12.
5. **Місце впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра невропатології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти
6. **Термін впровадження:** з 30.09.2017 до 30.09.2018 року.
7. **Впроваджено в педагогічний процес:** при читанні лекцій на курсах передатестаційного циклу та тематичного удосконалення для неврологів.
8. **Ефективність впровадження:** проведення турно-амплітудного аналізу інтерференційної електронейроміографії дозволить в ранні терміни виявляти причини неприємних відчуттів, надмірної рухливості у нижніх кінцівках у хворих з діабетичною поліневропатією, що призведе до призначення правильного етіопатогенетичного лікування.
9. **Зауваження, пропозиції:** _____ « 5 » X 2018 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедрою невропатології та
нейрохірургії ФПДО ЛНМУ
імені Данила Галицького,
д. мед. н., професор

[Signature] Паснок А.В.

ДОДАТОК Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
МКЛ №1 м. Івано-Франківська
Василик Т.П.
керівник закладу, в якому проведено впровадження

« 10 » 12 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб підвищення ефективності лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії.
- 2. Установа-розробник:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра неврології та нейрохірургії, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, 76018.
- 3. Автори:** асистент кафедри неврології та нейрохірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» Ткачук Н.П.
- 4. Джерело інформації:**
Ткачук Н.П., Гриб В.А. Комбіноване лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;3(73):183-7.
- 5. Місце впровадження:** неврологічне відділення МКЛ №1 м. Івано-Франківська
- 6. Термін впровадження:** з 30.09.2017 до 30.09.2018 року.
- 7. Загальна кількість спостережень:** 43.
- 8. Ефективність впровадження:** зменшення надмірної рухливості в нижніх кінцівках та покращення якості сну у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії при застосуванні праміпексолу та зопіклону, що підтверджено за допомогою діагностичних шкал та іммобілізаційного тесту.
- 9. Зауваження, пропозиції:** _____ « 12 » 12 2018 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач неврологічного відділення МКЛ №1 м. Івано-Франківська
Чудовська Л.Д. _____

Асистент кафедри неврології та нейрохірургії ІФНМУ
Ткачук Н.П. _____

ДОДАТОК Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 Тернопільської обласної комунальної
 клінічної психоневрологічної лікарні
 Шкробот В.В.



« 09 » 10 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб підвищення ефективності лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра неврології та нейрохірургії, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, 76018.
3. **Автори:** асистент кафедри неврології та нейрохірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» Ткачук Н.П.
4. **Джерело інформації:**
 Ткачук Н.П., Гриб В.А. Комбіноване лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;3(73):183-7.
5. **Місце впровадження:** II неврологічного відділення ТОККПНЛ
6. **Термін впровадження:** з 30.09.2017 до 30.09.2018 року.
7. **Загальна кількість спостережень:** 32.
8. **Ефективність впровадження:** зменшення надмірної рухливості в нижніх кінцівках та покращення якості сну у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії при застосуванні праміпексолу та зопіклону, що підтверджено за допомогою діагностичних шкал та імобілізаційного тесту.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано до практичного застосування.


Відповідальний за впровадження:

Завідувач II неврологічного відділення
 ТОККПНЛ

Сагайдак Л.О.

ДОДАТОК БЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи ДВНЗ «Тернопільський
 державний медичний університет
 ім. І.Я. Горбачевського МОЗ
 України»
 доктор медичних наук, професор
 А.Г. Шульгай
 «06» 10 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією методом турно-амплітудного аналізу інтерференційної електронейроміографії.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра неврології та нейрохірургії, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, 76018.
3. **Автори:** асистент кафедри неврології та нейрохірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» Ткачук Н.П.
4. **Джерело інформації:**
 Патент України на корисну модель: 108040 U, МПК А61В5/0488 (2006.1)
 Спосіб діагностики ступеня важкості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Ткачук Н.П., Гриб В.А. (Ua); заявники і патентовласники Ткачук Н.П., Гриб В.А. (Ua) – № u201600806; заявл. 01.02.2016, опубл. 24.06.2016, Бюл. №12.
5. **Місце впровадження:** ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедра неврології
6. **Термін впровадження:** з 30.09.2017 до 30.09.2018 року.
7. **Впроваджено в педагогічний процес:** при читанні лекцій та на практичних заняттях за темою «Захворювання периферичної нервової системи», «Екстрапірамідні порушення» студентам IV курсу медичного факультету, на курсах передатестаційного циклу та тематичного удосконалення для лікарів-неврологів.
8. **Ефективність впровадження:** проведення турно-амплітудного аналізу інтерференційної електронейроміографії дозволить в ранні терміни виявляти причини неприємних відчуттів, надмірної рухливості у нижніх кінцівках у хворих з діабетичною поліневропатією, що призведе до призначення правильного етіопатогенетичного лікування.
9. **Зауваження, пропозиції:** _____

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри неврології ТДМУ

д. мед. н., професор Шкробот С.І.

«06» 10 2018 р.

ДОДАТОК Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 ДВНЗ «Івано-Франківський національний
 медичний університет»
 доктор медичних наук, професор
 І.П. Вакалюк
 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією методом турно-амплітудного аналізу інтерференційної електронейроміографії.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра неврології та нейрохірургії, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, 76018.
3. **Автори:** асистент кафедри неврології та нейрохірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» Ткачук Н.П.
4. **Джерело інформації:**
 Патент України на корисну модель: 108040 U, МПК А61В5/0488 (2006.1)
 Спосіб діагностики ступеня важкості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Ткачук Н.П., Гриб В.А. (Ua); заявники і патентовласники Ткачук Н.П., Гриб В.А. (Ua) – № u201600806; заявл. 01.02.2016, опубл. 24.06.2016, Бюл. №12.
5. **Місце впровадження:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра неврології і нейрохірургії.
6. **Термін впровадження:** з 30.09.2017 до 30.09.2018 року.
7. **Впроваджено в педагогічний процес:** при читанні лекцій та на практичних заняттях за темою «Захворювання периферичної нервової системи», «Екстрапірамідні порушення» студентам IV курсу медичного факультету, на курсах передатестаційного циклу та тематичного удосконалення для неврологів.
8. **Ефективність впровадження:** проведення турно-амплітудного аналізу інтерференційної електронейроміографії дозволить в ранні терміни виявляти причини неприємних відчуттів, надмірної рухливості у нижніх кінцівках у хворих з діабетичною поліневропатією, що призведе до призначення правильного етіопатогенетичного лікування.
9. **Зауваження, пропозиції:** _____ « 11 » 10 20 18 р.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри неврології та нейрохірургії ДВНЗ «ІФНМУ»,
 д. мед. н., професор Гриб В. А.

ДОДАТОК Б5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 Івано-Франківської ОКЛ
 Гришук О.І.
 керівник закладу, в якому проведено впровадження

« 30 » 2017р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб підвищення ефективності лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії.
- 2. Установа-розробник:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра неврології та нейрохірургії, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, 76018.
- 3. Автори:** асистент кафедри неврології та нейрохірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» Ткачук Н.П.
- 4. Джерело інформації:**
 Ткачук Н.П., Гриб В.А. Комбіноване лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;3(73):183-7.
- 5. Місце впровадження:** ендокринологічне відділення Івано-Франківської ОКЛ
- 6. Термін впровадження:** з 30.09.2017 до 30.09.2018 року.
- 7. Загальна кількість спостережень:** 32.
- 8. Ефективність впровадження:** зменшення надмірної рухливості в нижніх кінцівках та покращення якості сну у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії при застосуванні праміпексолу та зопіклону, що підтверджено за допомогою діагностичних шкал та іммобілізаційного тесту.
- 9. Зауваження, пропозиції:** _____ « 30 » 08 2017р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач ендокринологічного відділення Івано-Франківської ОКЛ
 Гаврилюк В.М. _____

Асистент кафедри неврології та нейрохірургії ІФНМУ
 Ткачук Н.П. _____