

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-20-28



Воспалительные заболевания кишечника, сопровождающиеся анемией, как фактор риска развития синдрома беспокойных ног. Обзор литературы

С.А. Захарова, А.Л. Калинин*Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119192 Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 10***Контакты:** Александр Леонидович Калинин akalinkin@sleeplab.ru

Синдром беспокойных ног (СБН) – это неврологическое сенсомоторное заболевание, характеризующееся неприятными ощущениями в нижних конечностях, которые возникают преимущественно в покое, в вечернее или ночное время суток и облегчаются при движении. Важную роль в патогенезе СБН играет дефицит железа в центральной нервной системе. Есть данные о том, что фактором риска развития СБН также является хроническое воспаление. Анемия – самое частое осложнение и внекишечное проявление воспалительных заболеваний кишечника, поэтому вопрос распространенности СБН у данной группы пациентов представляет особый интерес. При этом нарушения сна у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника влияют на течение основного заболевания и могут являться доклиническими маркерами обострения. Необходимо помнить о СБН как о возможной причине нарушения сна и снижения качества жизни у данной группы пациентов.

Ключевые слова: синдром беспокойных ног, воспалительные заболевания кишечника, железодефицит, анемия хронического воспаления

Для цитирования: Захарова С.А., Калинин А.Л. Воспалительные заболевания кишечника, сопровождающиеся анемией, как фактор риска развития синдрома беспокойных ног. Обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):20–28. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-20-8

Anemia in patients with inflammatory bowel disease as a risk factor for restless legs syndrome. Literature review

S.A. Zakharova, A.L. Kalinkin*Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center; Build. 10, 27 Lomonosovskiy Prospect, 119192 Moscow, Russia***Contacts:** Alexander Leonidovich Kalinkin akalinkin@sleeplab.ru

Restless legs syndrome (RLS) is a neurological, sensorimotor disorder. It is characterized by the uncomfortable and unpleasant sensations in the legs which begin or worsen during periods of rest, primarily in the evening or night, and are relieved by movement. Central iron deficiency plays a vital role in the pathogenesis of RLS. There is evidence that chronic inflammation is an additional risk factor for RLS. Anemia is the most common complication and extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease, therefore the prevalence of RLS in these patients is a problem of great interest. In addition, inflammatory bowel disease patients' sleep disturbances directly influence the disease's clinical course and can be the preclinical marker of exacerbation. It is essential for clinicians to be aware of RLS as a possible reason for sleep disturbance and as a factor that negatively affects the quality of life in inflammatory bowel disease patients.

Keywords: restless legs syndrome, inflammatory bowel disease, iron deficiency, anemia of chronic disease

For citation: Zakharova S.A., Kalinkin A.L. Anemia in patients with inflammatory bowel disease as a risk factor for restless legs syndrome. Literature review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(4):20–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-20-8

Общая характеристика синдрома беспокойных ног

Согласно Международной классификации нарушений сна 3-го пересмотра (International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3), 2014), синдром беспокойных ног (СБН), или болезнь Уиллиса–Экбома, входит в группу нарушений движений во сне [1]. Впервые синдром выделен английским терапевтом Т. Уиллисом в 1672 г., который писал: «У некоторых людей, сразу после того, как они собираются спать и ложатся в постель, возникает шевеление сухожилий, рук и ног, сопровождаемое коликами и таким беспокойством, что больной не может спать, как будто бы он находится под пыткой» [2, 3]. Два века спустя вклад в развитие представлений о заболевании внес немецкий невролог Т. Виттмааск, который дал синдрому латинское название *anxietas tibiae*, т. е. буквально «беспокойство ног» [4, 5]. Он также указал на частое сочетание болезни с тревожными и депрессивными симптомами и предложил рассматривать ее как форму неврастения [6]. Термин «синдром беспокойных ног» был введен в практику лишь в 1945 г. шведским неврологом К.-А. Экбом, который суммировал уже имеющуюся информацию и сделал подробный и полный доклад о данном состоянии на основании наблюдений за 34 пациентами [5, 7]. К.-А. Экбом выделил основные критерии диагностики: «Ощущения возникают у пациента исключительно во время отдыха, чаще всего вечером и в начале ночи, и вызывают непреодолимое желание двигать ногами. Более того, ощущения пациент чувствует не на коже, но глубоко в нижних конечностях» [8].

Текущее определение СБН мало отличается от сформулированного К.-А. Экбом. СБН – это неврологическое сенсомоторное заболевание. Для постановки диагноза необходимо выполнение 5 критериев, которые характеризуют данное состояние [8]:

1. Императивная потребность совершать движения ногами, обычно, но не всегда сопровождаемая или вызываемая неприятными ощущениями в ногах.
2. Императивная потребность совершать движения ногами и сопровождающие ее неприятные ощущения в ногах начинаются или ухудшаются в покое, например в положении лежа или сидя.
3. Императивная потребность совершать движения ногами и сопровождающие ее неприятные ощущения в ногах частично или полностью облегчаются движением (например, растяжением мышц или ходьбой) по меньшей мере до тех пор, пока движение продолжается.
4. Императивная потребность совершать движения ногами и сопровождающие ее неприятные ощущения в ногах, возникающие или усиливающиеся в покое, появляются или усиливаются в вечернее или ночное время.
5. Возникновение вышеуказанных симптомов невозможно связать с другим медицинским или пове-

денческим расстройством (например, мышечным спазмом, позиционным дискомфортом, миалгией, венозным стазом, отеком ног, стереотипным постукиванием стопой).

Критерии диагностики были впервые сформулированы Международной группой по изучению СБН (International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG) в 1995 г., дополнены специалистами Национального института здоровья США в 2002 г. и впоследствии пересмотрены в 2014 г. [8].

Следует отметить, что неприятные ощущения, описываемые пациентами, могут распространяться на другие части тела, главным образом руки. Симптоматика со стороны верхних конечностей возникает у 21–57 % пациентов [8]. Тяжелые формы болезни могут проявляться распространением неприятных ощущений на бедра, живот, спину, область лица [8]. IRLSSG указывает, что заболевание в любом случае должно проявляться симптомами со стороны ног, при этом нарушения со стороны других частей тела не должны преобладать по интенсивности. Несмотря на это, встречаются и атипичные случаи. Минимальное вовлечение нижних конечностей или даже полное отсутствие симптомов со стороны ног встречаются крайне редко и рассматриваются как варианты СБН [8]. В литературе такие состояния описываются как «синдром беспокойного живота» [9], «синдром беспокойной спины» [10] и т. п., так как клиническая картина, за исключением локализации, полностью соответствует диагностическим критериям СБН, описанным выше. Описан «синдром беспокойного мочевого пузыря» [11]. Следует отметить, что симптомы также могут распространяться на другие части тела при развитии «феномена усиления» (аугментации), который возникает при длительном лечении СБН агонистами дофаминовых рецепторов [12].

Синдром беспокойных ног – часто встречающееся заболевание. Распространенность в общей популяции достигает 15 % [13], в западных странах популяционные исследования выявили распространенность 5–10 % [14]. В азиатских странах этот показатель ниже: от 0,1 до 8,3 %. Реже всего СБН встречается у населения Африки [14]. С клинически значимыми симптомами, что определяется как наличие жалоб 2 и более раз в неделю, как минимум умеренной тяжести по шкале IRLS (International Restless Legs Severity Scale), сталкиваются 2–3 % населения Европы и США [15]. Отечественные данные, к сожалению, немногочисленны: на основании результатов обследования 582 работников предприятий Московского региона (средний возраст – 45 лет) распространенность СБН составила 14,7 % [16].

У женщин в возрасте старше 35 лет заболевание встречается почти в 2 раза чаще, чем у мужчин той же возрастной группы [8]. С возрастом распространенность увеличивается: у пожилых пациентов этот показатель достигает 35 % [17].

Выделяют 2 фенотипа СБН: первичный и вторичный [18]. Первичный характеризуется ранним началом (до 45 лет; у части пациентов дебют в детском возрасте). У таких пациентов чаще выявляется семейный анамнез СБН [8, 19]. В целом первичный СБН сегодня рассматривается как генетическое заболевание. Это подтверждается исследованием близнецов: конкордантность у монозиготных близнецов выше, чем у дизиготных [8]. Предполагается как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный тип наследования [18]. Было выявлено около 23 генетических локусов [20], включая гены *BTB9* и *MEIS1* [18]. Вторичный СБН развивается после 45 лет и является сопутствующей патологией при анемии, полиневропатии, рассеянном склерозе, заболеваниях сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной систем и др. [18].

Важным фактором в патогенезе как первичного, так и вторичного СБН, считается железодефицит. Впервые связь между развитием болезни и железодефицитной анемией (ЖДА) отметил К.-А. Ekbom в 1945 г. [7]. Это позволило N. В. Nordlander в 1953 г. использовать инфузионную терапию препаратами железа у 22 пациентов с СБН, из которых только в 1 случае не было получено ожидаемого эффекта [21, 22]. В настоящее время известно, что риск развития СБН у пациентов с ЖДА в 9 раз выше, чем в общей популяции [23]. Симптомы СБН могут также развиваться вне ЖДА: железодефицит, не сопровождающийся снижением уровня гемоглобина, также является фактором риска [24]. Однако у пациентов с первичным СБН связь развития болезни с концентрацией железа сыворотки значительно менее выражена [19]. Более того, симптомы СБН могут возникать на фоне избытка железа, что было продемонстрировано у пациентов с гемохроматозом [25]. Исследования показали, что основную роль играет нарушение обмена железа в центральной нервной системе (ЦНС) [26]. Значительное снижение содержания железа в черной субстанции, хвостатом ядре, скорлупе и таламусе было выявлено у пациентов с СБН разными методами визуализации, включая магнитно-резонансную томографию с использованием R1- и R2-режима сканирования и ультразвукового транскраниального исследования в В-режиме [26, 27]. Анализ спинномозговой жидкости у пациентов с СБН показал пониженное содержание ферритина, прогепсидина и повышенное – трансферрина [28]. Результаты исследований варьировали в зависимости от времени суток, в которое проводилось взятие образцов. По-видимому, существуют циркадианные изменения метаболизма железа в ЦНС, что может отражаться на клинической картине СБН. При этом как среди пациентов, так и среди здоровых добровольцев не было лиц с ЖДА или железодефицитом: уровень ферритина сыворотки колебался в пределах нормы в обеих группах. Однако прямая зависимость содержания ферритина СМЖ от уровня ферритина сыворотки у пациентов с СБН была значительно менее выражена

[28]. Это ставит вопрос о сужении границ нормативных значений для ферритина и дальнейшем поиске новых маркеров железодефицитного состояния у пациентов с СБН.

Причиной дефицита железа в ЦНС является нарушение его транспорта через гематоэнцефалический барьер и мембраны нейронов, в частности нейромеланиновых клеток черной субстанции. Так, на мембране этих клеток были выявлены снижение плотности рецепторов трансферрина и сопутствующее снижение активности железорегуляторного белка 1 (iron-regulatory protein-1, IRP1). В клетках эндотелия мелких сосудов моторной коры также наблюдались сниженная активность IRP1 и соответствующее уменьшение экспрессии трансферрина, рецептора трансферрина, Н-ферритина. При этом экспрессия ферропортина, отвечающего за выход железа из клетки, оставалась на базальном уровне. Другой профиль был выявлен в эпителиальных клетках сосудистых сплетений желудочков: повышение экспрессии трансферрина, рецептора трансферрина и ферропортина в сочетании со снижением экспрессии Н-ферритина. Это указывает на высокоинтенсивный оборот железа в клетках. При этом основными потребителями железа, по-видимому, становятся митохондрии: в них было выявлено повышенное содержание ферритина [27]. Для выяснения роли данных находок в патогенезе СБН требуются дальнейшие исследования.

Основными последствиями дефицита железа в ЦНС являются гипоксия и демиелинизация. Железо принимает непосредственное участие в транспорте кислорода, таким образом, при его дефиците развивается гипоксия. При этом повышается уровень индуцируемого гипоксией фактора 1 α (HIF-1 α) в черной субстанции мозга у больных СБН, а в сосудах мозга увеличивается и образование HIF-2 α . Эти факторы обеспечивают адаптацию метаболизма к гипоксическим состояниям, и следствием таких изменений метаболизма является увеличение дофаминергической активности у больных с СБН [29]. Гипоксический путь активации дофаминергической системы объясняет высокую частоту СБН у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [30].

С помощью патоморфологических методов, а также методов визуализации выявлена гиперактивность дофаминергической системы в базальных ганглиях: повышенное содержание дофамина и его фосфорилированной формы обнаруживалось в черной субстанции и скорлупе. По-видимому, это обусловлено увеличением экспрессии тирозингидроксилазы в базальных ганглиях вследствие гипоксии [31]. В ответ на повышение продукции внеклеточного дофамина происходит снижение экспрессии рецепторов D1 и D2, снижается их плотность на мембранах клеток в хвостатом ядре и скорлупе [31]. В сочетании с циркадианными особенностями метаболизма дофамина (повышение в дневное

время и снижение в ночное) в ночное время суток возникает относительный дефицит дофамина, что приводит к возникновению симптомов СБН [31, 32].

Процесс формирования миелиновой оболочки также зависит от железа. У пациентов с СБН было описано снижение плотности белого вещества в области мозолистого тела, передней поясной коре и прецентральной извилине [29].

Таким образом, центральный дефицит железа является одним из возможных аспектов патогенеза СБН. Влияние дефицита железа в ЦНС на процессы демиелинизации и гиперактивации дофаминергической системы с последующим развитием функционального дефицита дофамина требует дальнейшего изучения для более полного понимания клинической картины СБН.

Синдром беспокойных ног и анемия хронического воспаления

Анемия хронического воспаления, или анемия хронических заболеваний (АХЗ), является 2-м наиболее часто встречающимся видом анемии после ЖДА. АХЗ развивается вторично по отношению к заболеванию, которое вызывает у пациента активный иммунный или воспалительный ответ, при этом изменяется метаболизм железа в организме: его всасывание в тонком кишечнике уменьшается, как и доступность для эритропоэза из депо в клетках ретикулоэндотелиальной системы, где оно содержится в виде ферритина. Этот процесс запускается интерлейкином 1, интерлейкином 6 и фактором некроза опухоли альфа — основными медиаторами воспаления. Помимо изменения метаболизма железа данные провоспалительные факторы способствуют развитию анемии, вызывая нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза, а также — через уменьшение синтеза — и биологической активности эритропоэтина [33].

Ряд заболеваний сопровождается хроническим воспалением. В этот список могут быть включены как все нозологии с аутоиммунным патогенезом, так и инфекционные заболевания. Чтобы осветить вопрос наличия связи между АХЗ и СБН, нами был проведен поиск литературы в базе PubMed по следующим патологиям, характеризующимся выраженным воспалительным компонентом и длительным течением: ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), ХОБЛ.

Ревматоидный артрит. По данным исследований, распространенность СБН у пациентов с РА составляет 20,0–40,4 % [34–39], что значительно выше, чем в общей популяции. В работе А.М. Salih и соавт. СБН чаще выявлялся у пациентов с более тяжелым течением РА и более высокой активностью заболевания на момент исследования [35].

По результатам исследования, проведенного в 2021 г., у 44,4 % пациентов с РА была выявлена ЖДА, у 5,5 % — АХЗ. У 52,3 % пациентов с ЖДА и у 25 % с АХЗ был

диагностирован СБН. Общая железосвязывающая способность сыворотки крови положительно коррелировала с тяжестью симптомов СБН [39].

Системная красная волчанка. Как и в случае с РА, распространенность СБН у пациентов с СКВ значительно выше, чем в общей популяции — 30,6–37,5 % [40–42]. По сравнению с контрольной группой, пациенты набирали значительно больше баллов по шкале тяжести IRLS [41, 42]. Более того, даже в группе пациентов наблюдалась определенная неоднородность: при наличии анемии (ЖДА, АХЗ) СБН встречался чаще, и тяжесть его была выше, чем у пациентов с СКВ без анемии. Следует отметить, что сравнение СКВ пациентов без анемии с контрольной группой также показало более высокую распространенность СБН: 14,5 и 4,8 % соответственно [41].

Хроническая обструктивная болезнь легких. У пациентов с ХОБЛ в 29,1–54,5 % случаев диагностируется СБН [43–48], причем максимальное число случаев выявляется в стадии обострения [46]. Большое лонгитюдное исследование, проведенное в Тайване в 2021 г., показало, что СБН при ХОБЛ встречается в 2,17 раза чаще, чем в общей популяции [48]. СБН у пациентов с ХОБЛ протекает тяжелее [45]. При этом у пациентов с более значительной обструкцией дыхательных путей по данным исследования функции внешнего дыхания, а также с более выраженной гипоксемией и гиперкапнией СБН встречался чаще, а тяжесть его была существенно выше [44]. Выраженность одышки по шкале mMRC была выше у пациентов с СБН и коррелировала с тяжестью симптомов [47]. Можно предположить связь между наличием симптомов СБН и стадией ХОБЛ: в исследовании G. Aras и соавт. у большинства пациентов с ХОБЛ в стадии обострения симптомы СБН появились в течение 1 мес после начала текущего ухудшения состояния [46]. Более длительный анамнез ХОБЛ, по-видимому, является фактором риска развития СБН [46] и более тяжелого течения болезни [44, 45]. Прогрессиентность наблюдалась и в течении СБН [44].

Только в 1 исследовании тяжесть симптомов СБН и выраженность одышки коррелировали с уровнем ферритина [47].

Следует отметить, что продолжительность и качество сна имеют фундаментальное значение для работы иммунной системы и, соответственно, в развитии и динамике течения АХЗ как одного из множества факторов появления СБН. Не исключено, что механизм развития СБН будет разным в зависимости от особенностей патогенеза основного заболевания. Например, при ХОБЛ существенную роль играет гипоксия, запускающая гиперактивацию дофаминовой системы, как и в случае с анемией [29], а при СКВ — наличие аутоантител к дофаминергическим нейронам [42].

По результатам анализа данных литературы можно сделать вывод, что СБН встречается у пациентов с болезнями, характеризующимися хроническим воспалением,

значительно чаще, чем в общей популяции. Несмотря на малую представленность результатов исследований АХЗ, нельзя исключить наличие связи между СБН и хроническим воспалением, а также между СБН и АХЗ, сопровождающей хроническое воспаление.

Частота встречаемости синдрома беспокойных ног у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в том числе сопровождающимися анемией

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) включают язвенный колит и болезнь Крона, в основе патогенеза которых лежит аутоиммунный процесс неясной этиологии. Данные патологии имеют хроническое рецидивирующее течение, характеризующееся кишечными и внекишечными проявлениями [49, 50].

Воспалительные заболевания кишечника и СБН.

По результатам поиска литературы в базе данных PubMed нами было найдено 8 статей, посвященных СБН у пациентов с ВЗК: при болезни Крона – 2 [51, 52], при язвенном колите – 1 [53], при ВЗК – 5 [54–58].

Согласно данным литературы, распространенность СБН у пациентов с ВЗК составляет от 7,34 до 51,2 % [55–58]. Такой значительный разброс значений обусловлен неоднородностью выборки и использованием разных методов диагностики болезни. Один из самых низких показателей – 8,8 % – был получен в исследовании, в котором, помимо расспроса по критериям IRLSSG, для подтверждения диагноза проводилась консультация невролога. При этом в 1/3 случаев диагноз, заподозренный по результатам опросника, не подтвердился после неврологического осмотра [56].

По результатам анализа литературы можно сделать следующие выводы: 1) в большей части исследований распространенность СБН у пациентов с ВЗК была значительно выше, чем в группе контроля (здоровые добровольцы) [57, 58]; 2) симптомы СБН по шкале IRLS были тяжелее у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми добровольцами [58].

Встречаемость СБН при болезни Крона составляет 9,4–30,2 % [51, 52, 55, 56, 58].

Обращает на себя внимание исследование L.V. Weinstock и соавт., в котором оценивалось наличие симптомов СБН как на момент исследования, так и в анамнезе. На момент исследования симптомы СБН были выявлены у 30,2 % (82/272) пациентов. Еще большее число опрошенных сообщило о симптомах СБН в анамнезе – 42,7 % (93/218). Также в данном исследовании пациенты отметили связь между возникновением симптомов СБН и дебютом основного заболевания. Более 90 % опрошенных (67/73) сообщили, что симптомы СБН возникли одновременно или после дебюта болезни Крона. При этом у 44,5 % (32/72) пациентов облегчение симптомов СБН совпадало с ремиссией ВЗК [51]. С учетом высокой распространенности СБН, выявленной у пациентов в исследовании, авторы пред-

ложили рассматривать СБН как одно из внекишечных проявлений болезни Крона [51].

При язвенном колите встречаемость СБН в целом сравнима с таковой при болезни Крона – 4,7–39,5 % [53, 55, 56, 58].

Анемия и ВЗК. Анемия – одно из самых частых системных осложнений и внекишечных проявлений ВЗК [59]. По данным литературы, до 67 % пациентов страдают анемией на момент постановки диагноза ВЗК [60]. У данной группы пациентов патогенез анемии может быть разным: в 36–76 % случаев развивается ЖДА, на 2-м месте по встречаемости находится АХЗ [60]. Однако в большинстве случаев анемия, ассоциированная с ВЗК, представляет собой сочетание ЖДА и АХЗ. Данное состояние было выделено в самостоятельный вид анемии – анемию смешанного генеза [59]. В каждом из случаев ведущим компонентом развития анемии является дефицит железа, как абсолютный, так и функциональный [60].

Воспалительные заболевания кишечника, сопровождающиеся анемией, и СБН. Учитывая высокую частоту встречаемости анемии при ВЗК, особый интерес представляет вопрос о распространенности СБН у данной группы пациентов. Вопрос о связи железодефицита с развитием СБН рассматривался в большинстве исследований, однако лишь в некоторых были получены статистически значимые результаты. В работе J. Becker и соавт. СБН был выявлен у 8,8 % пациентов с ВЗК, при этом у 25,8 % из них был диагностирован железодефицит. ЖДА была диагностирована в 28,6 % случаев у пациентов с болезнью Крона и СБН, в 20 % случаев – у пациентов с язвенным колитом и СБН [56]. L.V. Weinstock и соавт. отметили, что у пациентов с болезнью Крона чаще встречалась ЖДА в анамнезе, но не на момент исследования [51]. В исследовании O. Alharbi и соавт. ЖДА диагностирована у 43,8 % пациентов. Хотя средний уровень гемоглобина не отличался между группами пациентов с СБН и без СБН, более низкий уровень гемоглобина, согласно регрессионному анализу, являлся фактором риска развития СБН [58].

В рассмотренных нами статьях данные об АХЗ отсутствовали. Однако уровень С-реактивного белка, маркера текущего воспаления, был значительно выше у пациентов с болезнью Крона и СБН, чем у пациентов без СБН [55], что может косвенно указывать на АХЗ.

Другие факторы развития СБН при ВЗК. Дополнительным фактором риска развития СБН у пациентов с ВЗК может являться избыточный бактериальный рост, вероятно вследствие участия в поддержании хронического воспаления и мальабсорбции [51]. Избыточный бактериальный рост может играть роль в выявленной ассоциации между развитием СБН и локализацией патологического процесса в тонкой кишке у пациентов с болезнью Крона [51]. Также к предрасполагающим факторам у данной группы пациентов относят оперативные вмешательства по поводу болезни

Крона в анамнезе и более тяжелое течение заболевания [52]. Не менее половины пациентов с болезнью Крона переносят хотя бы 1 оперативное вмешательство в течение жизни [61]. Мальабсорбция и снижение разнообразия микробиома [62] являются примерами осложнений хирургического лечения, которые могут быть отнесены к предрасполагающим факторам СБН. У пациентов, перенесших операцию, тяжесть СБН выше [52].

F. Gemignani, а также К.А. Schindlbeck и соавт. предложили рассматривать среди факторов риска развития СБН полинейропатии — одно из неврологических осложнений ВЗК [54, 63]. Исследования выявили, что с данным осложнением сталкиваются до 39 % пациентов [64]. Патогенез полинейропатий при ВЗК изучен недостаточно, однако 3 основных предполагаемых механизма включают иммуноопосредованный путь, ятрогенный путь (например, вследствие терапии метронидазолом) и микронутриентную недостаточность (преимущественно дефицит витамина В₁₂) [64].

Таким образом, проблема СБН у пациентов с ВЗК требует дальнейшего изучения. Исследования показывают, что риск развития данного расстройства сна у пациентов с ВЗК значительно выше, а его течение тяжелее. Результаты анализа связи СБН с ЖДА и железodefицитом, протекающих как осложнения ВЗК, являются недостаточными и противоречивыми. В литературе не рассматривалась проблема АХЗ и ее связи с СБН, хотя АХЗ является часто встречающейся патологией у пациентов с ВЗК.

Применение и эффективность методов лечения синдрома беспокойных ног у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, сопровождающимися анемией

Терапия СБН. В настоящее время алгоритм лечения СБН наиболее полно освещен в рекомендациях клиники Мейо, составленных членами научно-медицинского совета фонда СБН.

Перед началом специфической терапии всем пациентам необходимо провести диагностику наличия железodefицитного состояния, включая общий анализ крови, оценку уровня сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки крови и насыщения трансферрина железом. Пробный курс терапии препаратами железа назначается при концентрации ферритина <75 мг/л и насыщении трансферрина <45 %. Терапией 1-й линии является пероральная форма сульфата железа в комбинации с витамином С. При непереносимости проводится внутривенное введение карбоксимальтозы железа [12].

У больных с ВЗК в качестве 1-й линии терапии железodefицитных состояний рекомендованы препараты железа для парентерального применения. Помимо более высокой эффективности, они значительно

лучше переносятся, чем пероральные формы [59]. Исследования показали, что пероральный прием препаратов железа может приводить к повреждению слизистой оболочки кишечника и повышению активности заболевания за счет оксидативного стресса [65], изменению состава кишечной микробиоты у пациентов с ВЗК [66].

Также перед началом терапии необходимо расспросить пациента о приеме лекарственных препаратов, которые могут вызывать или усиливать симптомы СБН. К ним относятся антидепрессанты, нейролептики, антиэметики (кроме домперидона), антигистаминные препараты I поколения [12].

Независимо от характера течения болезни, определяемого частотой проявления симптомов СБН в неделю, лечение состоит из нефармакологических и фармакологических методов. К нефармакологическим методам относятся: 1) соблюдение режима сна и бодрствования; 2) ограничение употребления кофеина и алкогольных напитков; 3) умеренная физическая нагрузка; 4) занятия, требующие концентрации внимания (например, кроссворды), во время отдыха [12]. Облегчению симптомов могут способствовать массаж конечностей, холодные или горячие ванны в вечернее время. Также могут применяться йога и иглоукальвание [12].

При интермиттирующей форме, характеризующейся возникновением симптомов не чаще 2 раз в неделю, рекомендуются следующие препараты для применения в режиме «по требованию»: леводопа/бенсеразид, бензодиазепины, опиоидные анальгетики (трамадол) [12]. Для лечения хронической персистирующей формы, при которой симптомы СБН возникают чаще 2 раз в неделю и вызывают у пациента выраженный дискомфорт, применяются агонисты альфа-2-дельта-рецепторов (габапентин, прегабалин). При наличии противопоказаний к применению этой группы препаратов назначаются агонисты дофаминовых рецепторов (прамипексол), а при рефрактерности к фармакотерапии рекомендуется комбинированная или монотерапия опиоидными анальгетиками [12].

Терапия СБН у пациентов с ВЗК и анемией. Исследований по эффективности лечения СБН у данной группы пациентов не проводилось. В работе J. Becker и соавт. пациенты с ВЗК и СБН, у которых был выявлен железodefицит, проходили курс терапии препаратами железа для внутривенного введения в течение 4 нед, что привело к уменьшению выраженности симптомов у 7 из 8 больных, однако на 11-й неделе эффект лечения был выражен значительно меньше [56].

Сон у пациентов с ВЗК и СБН. Качество сна у пациентов с ВЗК рассматривалось в ряде исследований. Показано, что даже во время ремиссии сон у пациентов с ВЗК хуже, чем у здоровых добровольцев. Также нарушения сна у пациентов с ВЗК могут указывать на наличие субклинического воспаления и являться предиктором обострения [67]. СБН — одна из возможных

причин низкого качества сна: продемонстрирована обратная корреляция между клинической ремиссией, эндоскопической ремиссией и наличием симптомов СБН у пациентов с язвенным колитом (СБН у 2,5 % пациентов с клинической ремиссией, у 7,9 % пациентов без клинической ремиссии, у 2,9 % пациентов с эндоскопической ремиссией, у 7,9 % пациентов без эндоскопической ремиссии) [53].

В других исследованиях рассматривалось влияние СБН на сон пациентов с ВЗК: качество сна по Питтсбургской шкале (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) у них было значительно хуже по сравнению с пациентами, у которых СБН не был выявлен [54, 55]. Низкое качество сна в том числе было связано с большей длительностью времени засыпания и меньшей продолжительностью сна [54]. Данные нарушения ночного сна отражаются на самочувствии пациентов и их способности заниматься делами в течение дня: общая оценка качества жизни (опросник EQ-5D) при сочетании ВЗК с СБН была значительно ниже, преимущественно за счет разделов опросника «боль и дискомфорт» и «выполнение ежедневных дел» [54]. Пациенты с ВЗК и СБН сообщали о более выраженных трудностях в ежедневной деятельности (пункт 9 в шкале PSQI). По шкале тяжести

усталости (Fatigue Severity Scale, FSS) у них чаще возникали соответствующие симптомы, чем у пациентов без СБН [54]. Следует отметить, что наблюдалась прямая зависимость между тяжестью симптомов СБН и низким качеством сна, выраженностью усталости, дневной сонливости, а также симптомами тревоги и депрессии [54].

Нарушения сна, в том числе СБН, в сочетании с основным заболеванием значительно ухудшают состояние пациента. В отсутствие специальных указаний по лечению СБН у пациентов с ВЗК врачам рекомендуется следовать общим международным и отечественным руководствам по лечению СБН и стремиться к контролю над основным заболеванием. Необходимо расспрашивать пациентов о качестве сна и уделять внимание жалобам на сон, если пациенты их предъявляют. Важно помнить о том, что: 1) возникновение или усиление симптомов СБН может указывать на обострение ВЗК до возникновения клинических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта; 2) при возникновении жалоб, соответствующих СБН, у пациента с ВЗК следует в первую очередь провести диагностику анемии и железодефицитного состояния.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd edn. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Willis T. The London practice of physic. London: Bassett and Crooke, 1685.
3. Вашилин В.В., Лихачев С.А., Иванов А.В. Клиническая характеристика и лечение синдрома беспокойных ног. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа 2017;7(4):596–603. Vashchilin V.V., Likhachev S.A., Ivanov A.V. Clinical manifestations and treatment of restless leg syndrome. Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa = Neurology and neurosurgery. Eastern Europe 2017;7(4):596–603. (In Russ.)
4. Wittmaack T. Pathologie und therapie der sensibilitatneurosen. Leipzig: E. Schafer, 1861.
5. Coccagna G., Vetrugno R., Lombardi C. et al. Restless legs syndrome: An historical note. Sleep Med 2004;5(3):279–83. DOI: 10.1016/j.sleep.2004.01.002
6. Winkelmann J., Prager M., Lieb R. et al. “Anxietas Tibiarum”: Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. J Neurol 2005;252(1):67–71. DOI: 10.1007/s00415-005-0604-7
7. Ekblom K. Restless legs: clinical study of hitherto overlooked disease in legs characterized by peculiar paresthesia (“Anxietas tibiarius”), pain and weakness and occurring in two main forms, asthenia crurum paraesthetica and asthenia crurum dolorosa. Acta Med Scand 1945;158:1–123.
8. Allen R.P., Picchetti D.L., Garcia-Borreguero D. et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekblom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. Sleep Med 2014;15(8):860–73. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.03.025
9. Wang X.X., Zhu X.Y., Wang Z. et al. Restless abdomen: a spectrum or a phenotype variant of restless legs syndrome? BMC Neurol 2020;20(1):e298. DOI: 10.1186/s12883-020-01875-1
10. Suzuki K., Miyamoto M., Miyamoto T. et al. Restless “lower back” in a patient with Parkinson’s disease. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY) 2013;3:tre-03-195-4313-2. DOI: 10.7916/D8348J3B
11. Antelmi E., Coccagna G., Ferini-Strambi L. et al. “Restless bladder” and the boundaries of the restless legs syndrome. Eur J Neurol 2013;20(11):e128. DOI: 10.1111/ENE.12242
12. Silber M.H., Buchfuhrer M.J., Earley C.J. et al. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. Mayo Clin Proc 2021;96(7):1921–37. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.12.026
13. Antelmi E., Rocchi L., Latorre A. et al. Restless legs syndrome: known knowns and known unknowns. Brain Sci 2022;12(1):e118. DOI: 10.3390/brainsci12010118
14. Koo B.B. Restless leg syndrome across the globe: epidemiology of the restless legs syndrome/Willis-Ekblom disease. Sleep Med Clin 2015;10(3):189–205. DOI: 10.1016/j.jsmc.2015.05.004
15. Allen R.P., Walters A.S., Montplaisir J. et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. Arch Intern Med 2005;165(11):1286–92. DOI: 10.1001/archinte.165.11.1286
16. Мазайшвили К.В., Киян К.А., Суханов А.В. и др. Распространенность и сочетаемость хронических венозных расстройств нижних конечностей, синдрома беспокойных ног, тревоги и депрессивных состояний среди работников предприятий Московского региона. Флебология 2019;13(1):12–8. DOI: 10.17116/FLEBO20191301112
17. Mazaishvili K.V., Kian K.A., Suhanov A.V. et al. Prevalence and compatibility of chronic venous disorders of lower extremities, restless legs syndrome, anxiety and depressive conditions among employees of enterprises in the Moscow region. Flebologiya = Phlebology 2019;13(1):12–20. (In Russ.). DOI: 10.17116/FLEBO20191301112
18. Milligan S.A., Chesson A.L. Restless legs syndrome in the older adult: diagnosis and management. Drugs Aging 2002;19(10):741–51. DOI: 10.2165/00002512-200219100-00003

18. Jiménez-Jiménez F.J., Alonso-Navarro H., García-Martín E. et al. Genetics of restless legs syndrome: An update. *Sleep Med Rev* 2018;39:108–21. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.08.002
19. Allen R.P., Earley C.J. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000;1(1):11–9. DOI: 10.1016/S1389-9457(99)00012-X
20. Didriksen M., Nawaz M.S., Dowsett J. et al. Large genome-wide association study identifies three novel risk variants for restless legs syndrome. *Commun Biol* 2020;3(1):1–9. DOI: 10.1038/s42003-020-01430-1
21. Nordlander N.B. Therapy in restless legs. *Acta Med Scand* 1953;145(6):453–7.
22. Nordlander N.B. Restless legs. *Br J Phys Med* 1954;17(7):160–2.
23. Allen R.P., Auerbach S., Bahrain H. et al. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013;88(4):261–4. DOI: 10.1002/AJH.23397
24. Zhu X.Y., Wu T.T., Wang H.M. et al. Correlates of nonanemic iron deficiency in restless legs syndrome. *Front Neurol* 2020;(11):e298. DOI: 10.3389/fneur.2020.00298
25. Shaughnessy P., Lee J., O'Keefe S.T. Restless legs syndrome in patients with hereditary hemochromatosis. *Neurology* 2005;64(12):e2158. DOI: 10.1212/01.WNL.0000165954.42289.03
26. Dauvilliers Y., Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(6):594–600. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328365ab07
27. Allen R.P. Restless leg syndrome/Willis-Ekbom disease pathophysiology. *Sleep Med Clin* 2015;10(3):207–14. DOI: 10.1016/j.jsmc.2015.05.022
28. Allen R.P., Earley C.J. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22(Suppl 18):440–8. DOI: 10.1002/mds.21607
29. Vlasie A., Trifu S., Lupuleac C. et al. Restless legs syndrome: an overview of pathophysiology, comorbidities and therapeutic approaches (Review). *Exp Ther Med* 2021;23(2):e185. DOI: 10.3892/etm.2021.11108
30. Benediksdóttir B., Janson C., Lindberg E. et al. Prevalence of restless legs syndrome among adults in Iceland and Sweden: Lung function, comorbidity, ferritin, biomarkers and quality of life. *Sleep Med* 2010;11(10):1043–8. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.08.006
31. Casoni F., Galbiati A., Ferini-Strambi L. D3 receptor agonist efficacy in restless legs syndrome. In: *Advanced Pharmacology*. Vol. 84, 1st edn. Academic Press, 2019. Pp. 21–35. DOI: 10.1016/bs.apha.2019.01.005
32. Khan F.H., Ahlberg C.D., Chow C.A. et al. Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurol* 2017;264(8):1634–41. DOI: 10.1007/s00415-017-8431-1
33. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований). *Онкогематология* 2018;13(1):45–53. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53
34. Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V. et al. Anemia or chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(1):45–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53
35. Reynolds G., Blake D.R., Pall H.S. et al. Restless leg syndrome and rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6521):659–60. DOI: 10.1136/BMJ.292.6521.659
36. Salih A.M., Gray R.E.S., Mills K.R. et al. A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33(1):60–3. DOI: 10.1093/rheumatology/33.1.60
37. Taylor-Gjevne R.M., Gjevne J.A., Skomro R. et al. Restless legs syndrome in a rheumatoid arthritis patient cohort. *J Clin Rheumatol* 2009;15(1):12–5. DOI: 10.1097/RHU.0b013e318190f94c
38. Ishaq M., Sualeh Muhammad J., Hameed K. Risk of restless legs syndrome in low socioeconomic rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 2013;23(4):705–8. DOI: 10.1007/s10165-012-0714-x
39. Taylor-Gjevne R.M., Gjevne J.A., Nair B.V. Increased nocturnal periodic limb movements in rheumatoid arthritis patients meeting questionnaire diagnostic criteria for restless legs syndrome. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15(1):e378. DOI: 10.1186/1471-2474-15-378
40. Demir S., Kucuk A., Altas M. et al. Restless Leg Syndrome and Sleep Disorders in Patients with Rheumatoid Arthritis and Its Relation with Anemia Parameters. *Acta Medica (Hradec Kral)* 2021;64(3):137–44. DOI: 10.14712/18059694.2021.24
41. Hassan N., Pineau C.A., Clarke A.E. et al. Systemic lupus and risk of restless legs syndrome. *J Rheumatol* 2011;38(5):874–6. DOI: 10.3899/JRHEUM.101039
42. Kucuk A., Uslu A.U., Yilmaz R. et al. Relationship between prevalence and severity of restless legs syndrome and anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2017;20(4):469–73. DOI: 10.1111/1756-185X.12793
43. Falup-Pecurariu C., Enache A., Duca L. et al. Restless legs syndrome in systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Exp Ther Med* 2021;22(2):e802. DOI: 10.3892/ETM.2021.10234
44. Banno K., Delaive K., Walld R. et al. Restless legs syndrome in 218 patients: Associated disorders. *Sleep Med* 2000;1(3):221–9. DOI: 10.1016/S1389-9457(00)00023-X
45. Kaplan Y., Inonu H., Yilmaz A. et al. Restless legs syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Neurol Sci* 2008;35(3):352–7. DOI: 10.1017/S0317167100008957
46. Lo Coco D., Mattaliano A., Coco A. et al. Increased frequency of restless legs syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Sleep Med* 2009;10(5):572–6. DOI: 10.1016/J.SLEEP.2008.04.014
47. Aras G., Kadakal F., Purisa S. et al. Are we aware of restless legs syndrome in COPD patients who are in an exacerbation period? Frequency and probable factors related to underlying mechanism. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* 2011;8(6):437–43. DOI: 10.3109/15412555.2011.623737
48. Cavalcante A.G.M., de Bruin P.F.C., de Bruin V.M.S. et al. Restless legs syndrome, sleep impairment, and fatigue in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med* 2012;13(7):842–7. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.03.017
49. Thi Truong B.E., Sung F.C., Lin C.L. et al. A follow-up study on restless legs syndrome in chronic obstructive pulmonary disease population. *Sleep Med* 2021;809–15. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.01.016
50. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология* 2017;59(1):6–30. Iwashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment ulcerative colitis. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2017;59(1):9–30. (In Russ.).
51. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология* 2017;60(2):7–29. DOI: 10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29
52. Iwashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2017;60(2):7–29. (In Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29
53. Weinstock L.B., Bosworth B.P., Scherl E.J. et al. Crohn's disease is associated with restless legs syndrome. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(2):275–9. DOI: 10.1002/ibd.20992
54. Hoek P.D., Smits M.G., De Roos N.M. et al. Increased prevalence of restless legs syndrome in patients with Crohn's disease.

- Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27(8):951–5. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000386
53. Kitakata S., Furukawa S., Miyake T. et al. Association between clinical outcomes and restless legs syndrome in Japanese patients with ulcerative colitis. *J Sleep Res* 2022:e13691. DOI: 10.1111/JSR.13691
 54. Schindlbeck K.A., Becker J., Berger F. et al. Impact of restless legs syndrome in patients with inflammatory bowel disease on sleep, fatigue, and quality of life. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(1):125–30. DOI: 10.1007/s00384-016-2681-8
 55. Takahara I., Takeshima F., Ichikawa T. et al. Prevalence of Restless Legs Syndrome in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2017;62(3):761–7. DOI: 10.1007/S10620-016-4420-Y
 56. Becker J., Berger F., Schindlbeck K.A. et al. Restless legs syndrome is a relevant comorbidity in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2018;33(7):955–62. DOI: 10.1007/S00384-018-3032-8
 57. Mosli M.H., Bukhari L.M., Khoja A.A. et al. Inflammatory bowel disease and restless leg syndrome. *Neurosciences* 2020;25(4):301–7. DOI: 10.17712/nsj.2020.4.20200021
 58. Alharbi O., Bahammam A., Olaish A. et al. Prevalence, severity and associated factors of restless leg syndrome in inflammatory bowel disease patients. *Saudi J Gastroenterol* 2021;27(6):348–54. DOI: 10.4103/sjg.sjg_642_20
 59. Dignass A.U., Gasche C., Bettenworth D. et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis* 2015;9(3):211–22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju009
 60. Murawska N., Fabisiak A., Fichna J. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(5):1198–208. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000648
 61. Adamina M., Bonovas S., Raine T. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohn's Colitis* 2020;14(2):155–68. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz187
 62. Fang X., Vázquez-Baeza Y., Elijah E. et al. Gastrointestinal surgery for inflammatory bowel disease persistently lowers microbiome and metabolome diversity. *Inflamm Bowel Dis* 2021;27(5):603–16. DOI: 10.1093/ibd/izaa262
 63. Gemignani F. A further cause of secondary restless legs syndrome: Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(2):280–1. DOI: 10.1002/ibd.21093
 64. García-Cabo C., Morís G. Peripheral neuropathy: an underreported neurologic manifestation of inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med* 2015;26(7):468–75. DOI: 10.1016/J.EJIM.2015.07.013
 65. De Silva A.D., Tsironi E., Feakins R.M. et al. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(11–12):1097–105. DOI: 10.1111/J.1365-2036.2005.02700.X
 66. Lee T., Clavel T., Smirnov K. et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut* 2017;66(5):863–71. DOI: 10.1136/GUTJNL-2015-309940
 67. Qazi T., Farraye F.A. Sleep and inflammatory bowel disease: an important bi-directional relationship. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(5):843–52. DOI: 10.1093/IBD/IZY334

Вклад авторов

С.А. Захарова: работа с литературой, написание и редактирование статьи;
 А.Л. Калинин: редактирование статьи.

Authors' contributions

S.A. Zakharova: work with literature, writing and editing the article;
 A.L. Kalinkin: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Захарова / S.A. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0003-4703-0744>
 А.Л. Калинин / A.L. Kalinkin: <https://orcid.org/0000-0002-5324-4733>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Funding. The data analysis was performed within the State Task of Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University.

Статья поступила: 04.10.2022. **Принята к публикации:** 30.10.2022.

Article submitted: 04.10.2022. **Accepted for publication:** 30.10.2022.